



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**PAPEL DEL MONITOR CLÍNICO EN EL DESARROLLO DE ESTUDIOS
CLÍNICOS**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTÍNUA

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

ANTONIO SÁNCHEZ DÍAZ



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ
VOCAL: MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS
SECRETARIO: RAÚL LUGO VILLEGAS
1er. SUPLENTE: VERÓNICA ZAMORA SALAZAR
2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Raúl Lugo Villegas _____

SUSTENTANTE:

Antonio Sánchez Díaz _____

AGRADECIMIENTOS

A **Dios**

A mi **Padre** y **Madre**, por haberme dado todo

A **Valeria Navarro**, por existir, por todo su apoyo y por todo lo que he aprendido a su lado

A **Lourdes Rodríguez**

A mi **hermano**

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**

A la **Facultad de Química** y todos mis **Profesores**

Al **Colegio del Tepeyac** y todos mis **Profesores**

A la familia **Bausch & Lomb**, en especial a **Verónica López, José Espinosa, Victor Gómez, Ángel Jiménez, José G. Martínez** y **Karina Arteaga**

Al **equipo de Asuntos Regulatorios de LS**, en especial a **Janett Thierry** y **Martha Arroyo**

Al **Instituto Nacional de Psiquiatría** y al **equipo del Laboratorio de Neurobiología Molecular y Neuroquímica de Adicciones**, en especial al **Dr. Jorge Alberto Hernández** y al **Dr. Benito Anton Palma**

A todos los que me acompañaron en este viaje

PAPEL DEL MONITOR CLÍNICO EN EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

ÍNDICE

1.0 OBJETIVOS.....	3
2.0 JUSTIFICACIÓN	4
3.0 ANTECEDENTES.....	5
3.1 FASES DE INVESTIGACIÓN.....	8
Fase I.....	9
Fase II.....	10
Fase III.....	11
Fase IV.....	12
3.2 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.....	12
3.3 LEGISLACIÓN EN MÉXICO.....	15
3.3.1 LEY GENERAL DE SALUD.....	15
3.3.2 REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN DE SALUD.....	18
4.1 MONITOREO CLÍNICO.....	23
La Autoridad Regulatoria.....	24
El Patrocinador.....	24
El Investigador.....	25
El Comité de Ética.....	25
El Participante del estudio clínico.....	26
El Proveedor de servicios de estudios clínicos.....	27
El Monitor Clínico.....	28
4.2 VISITA DE PRE-INICIO.....	44
4.3 VISITA DE INICIO.....	45

<u>4.4 VISITA DE MONITOREO PERIÓDICO.....</u>	<u>46</u>
<u>4.5 VISITA DE CIERRE.....</u>	<u>49</u>
<u>ANEXO I. DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL.....</u>	<u>52</u>
<u>ANEXO II. INFORMACIÓN RELACIONADA CON EL PROCESO DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN EN MÉXICO.....</u>	<u>59</u>
<u>ANEXO III. FORMATOS DE ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. .</u>	<u>68</u>

PAPEL DEL MONITOR CLÍNICO EN EL DESARROLLO DE ESTUDIOS CLÍNICOS

1.0 OBJETIVOS.

Determinar las aptitudes, alcance, naturaleza, papel, responsabilidades y funciones del monitor clínico durante la conducción de un estudio clínico.

2.0 JUSTIFICACIÓN.

La investigación clínica busca desarrollar nuevas y mejores herramientas terapéuticas en la medicina, por tanto, es de suma importancia cuidar que se cumplan estándares científicos y éticos para el diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos en los que participan seres humanos. Este trabajo resalta el papel vital que lleva a cabo el monitor clínico al asegurar que se respeten los derechos, seguridad y bienestar de los participantes y garantizando la calidad en los ensayos clínicos al hacer cumplir las funciones establecidas en las normas de Buena Práctica Clínica y regulación aplicable.

3.0 ANTECEDENTES

La medicina es un saber práctico cuyo fin es curar la enfermedad, aliviar el dolor y promover la salud. Su primer objetivo es ofrecer a un sujeto la mejor de las terapias disponibles o mantenerlo sano. El progreso científico y técnico de la medicina se basa en la investigación, actividad humana cuyo fin es descubrir la verdad. Entendida en un sentido científico-técnico, verdad equivale a verificar o rechazar una hipótesis, construida a partir de la observación de la realidad. Otro fin de la investigación es la búsqueda de la generación de nuevos conocimientos a través del estudio de sujetos normales o enfermos. Como el último de los desafíos, la investigación tiene el bien de la sociedad, que se presenta en la medida en que se logre mediante la investigación evitar nuevas dolencias o mejoras en la atención de grandes números de personas.

La investigación en seres humanos representa la aspiración al conocimiento y al avance de la sociedad. Se define como el conjunto de actividades científicas diseñadas para desarrollar o contribuir con conocimiento generalizable. Su aporte ha mejorado nuestras vidas y continuará haciéndolo, busca comprender lo que no ha sido revelado.

La investigación biomédica es aquella que aplica al desarrollo de intervenciones relacionadas con diagnóstico, prevención y/o tratamiento de condiciones o enfermedades que afecten a los seres humanos [1]. Puede subclasificarse en investigación básica o preclínica e investigación clínica.

La investigación biomédica preclínica es importante para aumentar el conocimiento de los mecanismos biológicos básicos. Los estudios comúnmente se realizan en instituciones o departamentos preclínicos en campos como anatomía, bioquímica, biología celular, inmunología, microbiología, biología molecular, neurociencia, farmacología y fisiología. La investigación preclínica puede contribuir al descubrimiento de nuevos tratamientos médicos.

La investigación clínica abarca desde los estudios de investigación o de laboratorio clínico hasta las pruebas de nuevos procedimientos clínicos, nuevas herramientas de diagnóstico clínico y nuevos productos medicinales en seres humanos. Los estudios clínicos son el puente obligatorio entre el descubrimiento preclínico de nuevos productos medicinales y sus usos generales. Esto significa que deben hacerse estudios clínicos antes de que los nuevos tratamientos investigados puedan ponerse a disposición del público.

Durante el período de pruebas clínicas, se recopilan datos para avalar una solicitud de marketing posterior para el nuevo producto en estudio, ya sea un fármaco, una vacuna, un dispositivo médico o una herramienta de diagnóstico. Una solicitud para un fármaco nuevo incluirá todos los aspectos del producto en estudio, desde la información preclínica acerca de la acción y estructura molecular, la información de fabricación, la formulación y los estudios en animales hasta los resultados de las pruebas en seres humanos que muestren la acción farmacológica, la dosificación, los efectos preventivos o curativos, y los posibles efectos secundarios.

Los desarrollos preclínicos y clínicos se monitorean atentamente bajo estrictas normas para asegurar que se hayan estudiado todos los aspectos y que la investigación haya utilizado diseños adecuados para los estudios con

calidad, de acuerdo con los estándares éticos internacionales y locales para la investigación en seres humanos.

El primer registro de un estudio clínico está documentado en el Antiguo Testamento y describe cómo Daniel siguió una dieta de legumbres y agua en lugar de la carne y el vino recomendados por el Rey Nabucodonosor II.

James Lind es considerado el padre de los estudios clínicos, fue la primera persona en utilizar los grupos de control en el año 1747, documentó que las frutas cítricas en la dieta podrían prevenir el escorbuto. A partir de 1800, los estudios clínicos se volvieron más y más habituales, con una mayor atención en su diseño. Los placebos se utilizaron por primera vez en 1863. La idea de la aleatorización se incorporó en 1923. El primer estudio que utilizó un tratamiento apropiadamente aleatorizado y grupos de control se llevó a cabo en 1948 bajo la conducción del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. Ese estudio también adoptó la evaluación a ciegas, permitiendo un análisis objetivo de los resultados.

El objetivo principal de los estudios clínicos es evaluar la eficacia y seguridad de los productos medicinales o procedimientos médicos en seres humanos para que se puedan identificar nuevos tratamientos médicos para la práctica médica. El volumen de los estudios clínicos ha ido aumentando, se han hecho cada vez más populares. La preocupación por la seguridad de los medicamentos ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica. Actualmente se utilizan en el mundo miles de entidades químico-farmacéuticas con finalidad terapéutica. Es inconcebible el registro de un nuevo medicamento sin estudios clínicos que valoren la eficacia y seguridad de su uso, y es por ello que la investigación es necesaria.

3.1 FASES DE INVESTIGACIÓN.

Existe un procedimiento establecido en las fases del proceso de desarrollo de fármacos por las que debe pasar un medicamento en investigación para poder llegar a comercializarse. Antes de presentar una solicitud para un fármaco nuevo ante las autoridades regulatorias, es necesario pasar de la etapa preclínica a la clínica con fases de estudios clínicos. Un estudio clínico es una de las etapas finales de un largo proceso de investigación.

En el laboratorio inicia la búsqueda de nuevos tratamientos, probando una molécula en animales para ver el efecto que tiene. Durante el desarrollo preclínico, un patrocinador¹ evalúa los efectos farmacológicos y tóxicos de la molécula en estudio a través de técnicas in Vitro, como pruebas en tubos de estudio, e in vivo como las pruebas en animales. Incluye investigaciones acerca del metabolismo y la absorción del fármaco, toxicidad de los metabolitos del fármaco y la velocidad a la que el fármaco y sus metabolitos son eliminados del cuerpo.

En la etapa preclínica, la Autoridad Regulatoria generalmente pide que el patrocinador desarrolle un perfil farmacológico del fármaco, determine la toxicidad aguda del fármaco en al menos dos especies animales, realice estudios de toxicidad a corto plazo que abarquen entre 2 semanas y 3 meses dependiendo de la duración propuesta de uso de la sustancia en los estudios clínicos propuestos.

¹ Patrocinador: persona, empresa, institución u organización que se responsabiliza por la iniciación, la gestión y el financiamiento de un ensayo clínico. Puede ser una empresa farmacéutica o biotecnológica, una organización sin fines de lucro como un fondo de investigación, una organización gubernamental o una institución en la que se llevará a cabo el ensayo, o un investigador individual.

Después de completar las pruebas preclínicas, se presenta una solicitud de fármaco nuevo de investigación ante la Autoridad Regulatoria del país en donde se desea comercializar el producto.

Los estudios clínicos se llevan a cabo en una serie de pasos denominados fases, que van de la I a la IV. Cada fase está diseñada para descubrir diferente información, tras la finalización de las pruebas clínicas se informan todos los hallazgos de los estudios preclínicos y clínicos del elemento en estudio. Si los resultados demuestran claramente la seguridad y eficacia, se presenta una solicitud de fármaco nuevo ante la Autoridad Regulatoria.

La clasificación de las fases de la I a la IV de los estudios clínicos propuesta por la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH por sus siglas en inglés), en la Guía E8, es la reconocida y adoptada a nivel global [2].

Fase I

Un estudio de farmacología humana es generalmente un estudio de fase I, que representa la primera etapa de pruebas en humanos. Estos estudios se llevan a cabo en pequeñas poblaciones de seres humanos sanos para determinar la toxicidad, absorción, distribución, metabolismo, eliminación, duración de la acción, interacciones con otros fármacos e interacciones con alimentos de un fármaco. Los riesgos de ocasionar daños a los sujetos del estudio deben evaluarse completamente antes de cada estudio de fase I.

En el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se define que un estudio de Fase I "es la administración por primera vez de un medicamento de investigación al ser humano sano, sin beneficio diagnóstico o terapéutico, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para establecer parámetros

farmacológicos iniciales en el hombre”. La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica publicó una norma para los estudios clínicos de fase I que incluye lineamientos detallados para la gestión de los estudios. Algunos de los aspectos que trata son: la dosis, registros de seguridad, requisitos de un protocolo, contratos entre el patrocinador y el investigador, ubicación, instalaciones y personal. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en Inglés) desarrolló la norma EMEA/CHMP/SWP/294648/2007 para los estudios de fase I, que identifica factores de riesgo, proporciona estrategias para mitigarlos, considera aspectos de calidad, estrategias de pruebas y diseños para estudios.

Fase II

Tras completar exitosamente la fase I, un fármaco experimental es evaluado para conocer su seguridad y eficacia en una población más grande de personas afectadas por la enfermedad o afección para la que se desarrolló el fármaco. Si una porción significativa de los participantes del estudio de fase II responde, se considera que el tratamiento es activo. El objetivo es evaluar la eficacia del fármaco en una población en estudio entre unos 200 a 600 participantes, además de la efectividad se considera la seguridad del fármaco. Se busca explorar la eficacia terapéutica y calcular la dosis apropiada para los estudios subsiguientes y proporcionar una base para el diseño, los criterios de valoración y las metodologías relacionadas de estudios confirmatorios. Los estudios de fase II utilizan diversos diseños de estudios, mientras que los estudios subsiguientes generalmente se aleatorizan usando controles simultáneos para evaluar la eficacia del fármaco en estudio y su seguridad para una indicación terapéutica en especial. Los estudios de fase II suelen realizarse en grupos pequeños y bien definidos de participantes, lo que lleva a una población relativamente homogénea.

En el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se define que un estudio de Fase II “es la administración de un medicamento de investigación de ser humano enfermo, en dosis únicas o múltiples, en grupos pequeños hospitalizados, para determinar su eficacia inicial y otros parámetros farmacológicos en el organismo enfermo”.

Tras demostrar que un fármaco es eficaz, se le debe comparar con los tratamientos de referencia actuales para la afección pertinente en un estudio que implique un número considerable de participantes.

Fase III

Los estudios de fase III suelen contar con entre 500 y 3 000 participantes. En algunos casos como en estudios preventivos el número necesario de participantes puede ascender a 20 000. Generalmente hay más de un estudio de fase III debido a las diferentes indicaciones. La duración de esta fase puede variar de una semana a varios años, el objetivo es demostrar o confirmar el beneficio terapéutico a través del uso de criterios de valoración clínicos importantes. Estos estudios están diseñados para confirmar la evidencia previa recopilada de que el fármaco es seguro y eficaz para su uso en la indicación específica en la población de pacientes y proporcionan la base para la aprobación para el lanzamiento al mercado.

En el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se define que un estudio de Fase III “ es la administración de un medicamento de investigación en grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico”.

Fase IV

Los estudios de uso terapéutico o de fase IV comienzan después de que un fármaco ha sido aprobado para su distribución o comercialización. En los estudios de fase IV o de vigilancia posterior a la comercialización, se realiza la farmacovigilancia y se proporciona soporte técnico continuo de ese fármaco. Otros estudios de fase IV apuntan a estudiar la eficacia del tratamiento tras la aprobación. Estos estudios no son necesarios para la aprobación, pero son importantes para optimizar el uso del fármaco o para explorar nuevos usos de una terapia, así como para comprender completamente la capacidad y los usos de un fármaco.

En el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud un estudio de Fase IV se define como "los estudios que se realizan después de que se concede al medicamento registro y autorización nueva información sobre la seguridad del medicamento durante su empleo generalizado y prolongado".

3.2 BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS.

Con el fin de establecer un estándar general para la realización de los estudios clínicos y así asegurar la calidad de estos estudios, diversas autoridades han definido pautas para la buena práctica clínica en los estudios clínicos mejor conocidas como Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Las pautas para la ICH para la BPC tienen el objetivo de eliminar las demoras innecesarias en el desarrollo y la disponibilidad mundial de nuevos medicamentos y mantener al mismo tiempo las características de calidad, inocuidad y eficacia y las obligaciones regulatorias para proteger la salud pública. Hasta el momento sólo existe una versión de la ICH BPC, la

versión original publicada en 1997. Esta guía se ha convertido en la norma principal a nivel internacional para la realización de estudios clínicos.²

A continuación se mencionan las características de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH:

1. Es una norma internacional de calidad ética y científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de sujetos humanos.
2. Ofrece una garantía pública de que los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio están protegidos, de acuerdo a su cumplimiento.
3. Es un estándar unificado para la comunidad internacional para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por parte de las autoridades regulatorias.
4. Los lineamientos fueron desarrollados en consideración de las buenas prácticas clínicas actuales de todo el mundo.
5. Los principios establecidos pueden aplicarse también a otras investigaciones clínicas que puedan tener impacto en la seguridad y bienestar de seres humanos.
6. Es una colaboración tripartita de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para armonizar los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos.
7. La armonización técnica tiene como objetivo un uso más racional de los recursos humanos, animales y materiales para el desarrollo de nuevos medicamentos.

La adhesión a esta norma de Buenas Prácticas Clínicas requiere el cumplimiento total de diversas partes, no sólo de las autoridades regulatorias, los patrocinadores y los investigadores, sino también el personal del centro de estudio, los miembros de los Comités de Ética, los

gerentes de proyectos, los monitores clínicos, los técnicos de laboratorio clínico, los gestores de datos y los estadísticos médicos.

Los aspectos generales de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH son los siguientes:

1. Los estudios clínicos deben conducirse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki (Anexo I) y que son consistentes con la Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables.
2. Antes de iniciar un estudio, se deben comparar los riesgos e inconvenientes previsibles contra el beneficio anticipado para el sujeto del estudio y para la sociedad. Un estudio deberá iniciar y continuar solamente si los beneficios anticipados justifican los riesgos.
3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un estudio son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
4. La información no clínica y clínica disponible sobre un producto en investigación debe ser adecuada para apoyar el estudio clínico propuesto.
5. Los estudios deben ser científicamente sólidos y estar descritos en un protocolo en forma clara y detallada.
6. Un estudio debe conducirse en cumplimiento con el protocolo que recibió previamente la aprobación favorable del Consejo de Revisión Institucional / Comité de Ética Independiente.
7. La atención médica proporcionada a los sujetos y las decisiones médicas tomadas en nombre de los sujetos debe ser siempre responsabilidad de un médico calificado o, cuando sea el caso, de un dentista calificado.

8. Cada individuo involucrado en la conducción de un estudio debe ser evaluado por su formación académica, adiestramiento y experiencia para realizar su función respectiva.
9. Debe obtenerse el consentimiento informado voluntario de cada sujeto antes de que participe en el estudio clínico.
10. Toda la información clínica del estudio debe registrarse, manejarse y guardarse de manera tal que permita su reporte, interpretación y verificación de manera precisa.
11. Debe protegerse la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.
12. Los productos en investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación². Deben usarse de acuerdo con el protocolo aprobado.
13. Deben implementarse sistemas con procedimientos que garanticen la calidad de cada aspecto del estudio.

3.3 LEGISLACIÓN EN MÉXICO

En nuestro país, existen documentos legales en donde se establecen los lineamientos y principios a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud. Estos documentos son la Ley General de Salud, sus reglamentos y disposiciones complementarias.

3.3.1 LEY GENERAL DE SALUD.

La Ley General de Salud reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en los términos del Artículo 4º de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la Federación y

² Buenas Prácticas de Fabricación: conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso[6].

las entidades federativas en materia de salubridad general. Es de aplicación en toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social [4].

El Título Quinto de la Ley se refiere a la Investigación para la Salud, en donde los artículos más relevantes son:

Artículo 96: *La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan [4]:*

- I. *Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos.*
- II. *Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.*
- III. *A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población.*
- IV. *Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en salud.*
- V. *Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y*
- VI. *A la producción nacional de insumos para la salud.*

Artículo 98: *En las Instituciones de salud se constituirán en caso de investigación: una comisión de investigación, una comisión de ética y una comisión de bioseguridad [4].*

Artículo 100: *La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases [4]:*

- I. *Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica.*
- II. *Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo.*
- III. *Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación.*
- IV. *Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.*
- V. *Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.*
- VI. *El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, invalidez o muerte del sujeto en quien se realice la investigación, y*
- VII. *Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.*

Artículo 101: *Quien realice la investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto se hará acreedor de las sanciones correspondientes [4].*

Artículo 102: *La Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos.*

Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente [4]:

- I. Solicitud por escrito.*
- II. Información básica farmacológica y preclínica del producto.*
- III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere.*
- IV. Protocolo de investigación, y*
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.*

3.3.2 REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN DE SALUD.

Este reglamento tiene por objeto proveer, en la esfera administrativa, al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado. Es de aplicación en todo el territorio nacional y sus disposiciones son de orden público e interés social [5].

Los puntos más relevantes del Reglamento son:

Artículo 13.- *En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar [5].*

Artículo 14.- *La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases [5]:*

- I. *Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.*
- II. *Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.*
- III. *Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.*
- IV. *Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.*
- V. *Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala.*
- VI. *Deberá ser realizado por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 del Reglamento.*
- VII. *Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso, y*
- VIII. *Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría.*

Artículo 17.- *Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías [5]:*

I. Investigación sin riesgo: *Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.*

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Artículo 65.- *Para los efectos de este Reglamento, se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales no se tenga experiencia previa en el país, que no haya sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo en empleo en combinaciones.*

4.0 ASEGURAMIENTO DE CALIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

En la Guía E6 de la Conferencia Internacional de Armonización se define al aseguramiento de calidad como todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas que se establecen para garantizar que el estudio clínico se está realizando y que los datos son generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con la Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables[2].

Las autoridades regulatorias tienen gran participación en el programa de desarrollo de fármacos a través de una revisión continua de cada paso de las pruebas y proporcionando permisos para los siguientes pasos de los estudios. Realizan inspecciones in situ que incluyen los laboratorios de pruebas preclínicas y las plantas de fabricación de fármacos.

El patrocinador es responsable de implementar y mantener sistemas para un aseguramiento de la calidad y control de calidad con Procedimientos Normalizados de Operación escritos para asegurar que los estudios sean conducidos y los datos sean generados, documentados, registrados y reportados en cumplimiento con el protocolo, la Buena Práctica Clínica y requerimientos regulatorios aplicables.

Un patrocinador puede transferir cualquiera o todas sus tareas y funciones relacionadas con el estudio a una CRO (Clinical Research Organization), pero la responsabilidad final de la calidad e integridad de los datos del estudio siempre recae en el patrocinador. La CRO deberá implementar un aseguramiento de la calidad y un control de calidad.

El patrocinador puede realizar auditorías como parte de la implementación del aseguramiento de la calidad, en donde se deberá evaluar la conducción del estudio y el cumplimiento con el protocolo, procedimientos normalizados de operación, buenas prácticas clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

El control de calidad deberá aplicarse a cada etapa del manejo de datos para asegurar que éstos sean confiables y que se han procesado correctamente.

Otro aspecto de la garantía de la calidad es la fabricación del fármaco en estudio. Debe producirse según las Buenas Prácticas de Fabricación.

4.1 MONITOREO CLÍNICO.

En la Guía E6 de la ICH se define el monitoreo clínico como el acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, procedimientos normalizados de operación, la Buena Práctica Clínica y los requerimientos regulatorios aplicables [2].

En general, existe una necesidad de monitoreo en el sitio donde se realizará el estudio clínico antes, durante y después del estudio.

Existen varios actores en los estudios clínicos quienes trabajan juntos dentro de un patrón de interacción, definiendo sus responsabilidades y permitiendo la recopilación de datos de calidad del estudio de manera segura y ética. Estos actores son:

- ❖ La Autoridad Regulatoria
- ❖ El patrocinador
- ❖ El investigador
- ❖ El comité de ética
- ❖ El participante del estudio clínico
- ❖ El proveedor de servicios de estudios clínicos
- ❖ El monitor clínico

La Autoridad Regulatoria

Cada país tiene su propia Autoridad Regulatoria de fármacos con sus propias normas para la aprobación de protocolos de estudios clínicos y también para la realización de estudios clínicos cuando se prueban y aprueban nuevos medicamentos y otros productos medicinales. Un estudio clínico de un nuevo producto medicinal puede ser supervisado por una o varias autoridades regulatorias de fármacos. Además, la Autoridad Regulatoria de fármacos tiene importantes responsabilidades en cuanto a la garantía de la calidad en el desarrollo de nuevos medicamentos, al igual que en la producción, la distribución, el etiquetado y el monitoreo de la seguridad de los medicamentos, incluso los medicamentos ya registrados.

El Patrocinador

El patrocinador de un estudio clínico es una persona, empresa, institución u organización que se responsabiliza por la iniciación, gestión y el financiamiento de un estudio clínico. Puede ser una empresa farmacéutica o biotecnológica, una organización sin fines de lucro como un fondo de investigación, una organización gubernamental o una institución en la que se llevará a cabo el estudio, o un investigador individual. El patrocinador inicia el estudio clínico y tiene responsabilidades como el desarrollo del protocolo, el financiamiento del estudio y la garantía de la calidad. El

patrocinador buscará el permiso (Anexo II y Anexo III) para la iniciación del estudio de la Autoridad Regulatoria.

El Investigador

Existe un equipo de investigación, formado por el investigador principal, uno o varios coinvestigadores, uno o varios enfermeros para el estudio y en caso de ser necesario, personal de apoyo para el estudio. El equipo de investigación puede pertenecer a centros médicos académicos, hospitales públicos o clínicas para pacientes externos, organizaciones de atención médica privadas, consultorios privados o instalaciones de investigación comercial. El patrocinador identifica un posible investigador principal para el estudio y se comunica con el equipo de investigación durante todo el transcurso de éste, generalmente a través de un gerente de proyectos y un monitor del estudio.

El Comité de Ética

La responsabilidad del Comité de Ética es asegurar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los posibles participantes, como también de los participantes que ya formen parte del estudio. El Comité de Ética proporciona una garantía pública de esa protección, entre otras cosas, evaluando y aprobando o rechazando el protocolo y asegurando que el investigador o los investigadores sean aptos para la conducción del estudio, que las instalaciones sean adecuadas y que los métodos y materiales que se utilizarán para obtener y documentar el consentimiento informado de los participantes en el estudio sean apropiados.

El Participante del estudio clínico

La mayoría de los estudios clínicos incluyen participantes con una enfermedad específica a la que apunta el fármaco, dispositivo o herramienta de diagnóstico en estudio, como cáncer o alergias. Los participantes generalmente se seleccionan del grupo común de pacientes del lugar del estudio, pero algunas veces se lo hace por derivaciones desde otras clínicas o a través de anuncios locales. La participación en los estudios es voluntaria, y los participantes normalmente no tienen que pagar ningún gasto de hospital durante la duración del estudio. Sin embargo, algunos estudios clínicos se realizan en participantes o voluntarios sanos³. Algunos ejemplos son los estudios en productos medicinales preventivos como las vacunas, o cuando un producto se aprueba por primera vez en participantes humanos, para determinar la seguridad y dosificación del fármaco.

Para que los voluntarios sanos puedan participar en un estudio clínico tienen que cumplir ciertos criterios de selección. Estos son los criterios específicos de inclusión y exclusión. Algunos de los factores se enuncian a continuación:

Criterios de Inclusión

- Sexo
- Edad
- Peso
- Índice de masa corporal
- Historia clínica
- Exploración física normal
- Electrocardiograma sin alteraciones
- Análisis sanguíneo sin alteraciones

³ Voluntario sano: sujeto que no padece ninguna enfermedad significativa con relevancia para el estudio propuesto, cuyas proporciones corporales y peso están dentro de los límites normales y que tiene un estado mental que le permite comprender y otorgar su consentimiento válido para el estudio [7].

- Drogas de abuso y serología HB, HC y VIH negativas
- Capacidad para comprender la información sobre el ensayo
- Consentimiento informado por escrito

Criterios de Exclusión

- Antecedentes de enfermedad
- Antecedentes de alergias
- Antecedentes de reacciones adversas a fármacos similares
- Tratamiento farmacológico actual o reciente
- Fumadores
- Abuso de alcohol o drogas
- Participación en otro ensayo clínico
- Donación de sangre en meses previos

Los voluntarios sanos generalmente reciben un pago por su participación dado que no reciben ningún beneficio directo, y es posible que deban tomar licencias de su trabajo habitual durante el estudio. Además, algunos procedimientos pueden ocasionar molestias y dolores.

El Proveedor de servicios de estudios clínicos

La subcontratación de las tareas relacionadas con los estudios clínicos ha tenido un crecimiento importante en los últimos años. Existen miles de organizaciones de investigación clínica que prestan servicios en todo el mundo. Estas organizaciones son empresas independientes que prestan servicios de investigación para la industria farmacéutica y biotecnológica. Esos servicios de subcontratación pueden estar relacionados con la fase de pruebas preclínicas como los estudios en animales. Durante la fase clínica, los servicios de estas empresas pueden tomar la forma de gestión de proyectos, monitoreo de los estudios y trabajos de estadística médica.

Cuando un patrocinador contrata una organización de investigación clínica, ésta se hace cargo de muchas, y algunas veces de todas las responsabilidades del patrocinador respecto del estudio.

El Monitor Clínico

Se conoce como CRA (Clinical Research Associate), monitor de estudios clínicos o ayudante de investigación clínica a la persona empleada por un patrocinador o por una organización de investigación clínica que actúa en representación del patrocinador y monitorea el progreso de los lugares de investigación que participan en un estudio clínico. El monitor interactúa regularmente con el investigador y los miembros de su equipo, mientras monitorea el proceso de consentimiento informado de los participantes, el ritmo de selección de participantes, la presencia del fármaco en estudio, el cumplimiento del protocolo y los cronogramas de pago. El monitor visita el lugar del estudio periódicamente e informa los hallazgos al gerente de proyectos que coordina el estudio.

Este monitor clínico cumple las funciones establecidas en las normas de Buenas Prácticas Clínicas al igual que con la normativa actual y vela por la calidad de los estudios clínicos. La calidad es una exigencia ética ya que los datos van a formar parte de la documentación sobre el desarrollo de nuevos medicamentos o ampliarán la información sobre los medicamentos comercializados, cuyo destinatario final son los propios pacientes.

Perfil del Monitor Clínico

El monitor clínico debe ser un profesional calificado y debe estar debidamente entrenado en las particularidades de cada protocolo. El monitor debe ser independiente del equipo investigador que lleva a cabo la

investigación en el centro o institución y es recomendable que no sea contratado o supervisado por el centro o la institución que realiza la investigación. En general cuenta con formación biosanitaria. A nivel internacional, se valora la obtención de la acreditación por la Asociación de Profesionales de Investigación Clínica (Association of Clinical Research Professionals - ACRP por sus siglas en inglés), que es el principal certificador de profesionales de la investigación clínica. El examen de certificación es mediante computadora, lo que lo hace flexible. La certificación es cada vez más reconocida por la industria mundial de investigación clínica y trae beneficios como un mayor reconocimiento, posición profesional reforzada y mayor satisfacción personal. Las principales compañías farmacéuticas y CRO's fomentan ahora la certificación. La Asociación de Profesionales de la Investigación Clínica define como monitor clínico al profesional que monitorea la administración y progreso de un estudio clínico en nombre de un patrocinador. La certificación por la ACRP es el reconocimiento formal de los profesionales de la investigación clínica que han cumplido con los requisitos de elegibilidad y han demostrado conocimientos y habilidades relacionados con el trabajo. Dicha certificación es otorgada en reconocimiento de la experiencia laboral, la educación y un desempeño exitoso en un examen. La certificación está acreditada por la Comisión Nacional para Agencias de Certificación (National Commission for Certifying Agencies - NCCA por sus siglas en inglés) quien es el organismo de acreditación del Instituto para la Acreditación de Excelencia (Institute for Credentialing Excellence).

Los objetivos del monitoreo de un estudio clínico son verificar que [2]:

- a) Los derechos y el bienestar de los seres humanos estén protegidos.
- b) Los datos reportados del estudio estén completos, sean precisos y se puedan verificar a partir de los documentos originales.

- c) La conducción del estudio esté en conformidad con el protocolo aprobado, con las Buenas Prácticas Clínicas y con los requerimientos regulatorios aplicables.

Debe haber una selección y calificación de los Monitores:

- a) El patrocinador debe asignar a los monitores.
- b) Los monitores deben ser entrenados apropiadamente y deben tener el conocimiento científico y/o clínico necesario para monitorear un estudio adecuadamente. Se deben documentar las aptitudes del monitor.
- c) Los monitores deben estar familiarizados totalmente con el producto de investigación, el protocolo, la forma de consentimiento informado escrita y con cualquier otra información escrita que sea proporcionada a los sujetos, con los Procedimientos Normalizados de Operación del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínicas y con los requerimientos regulatorios aplicables.

El patrocinador debe asegurar que los estudios sean monitoreados adecuadamente. El patrocinador deberá determinar el alcance y naturaleza del monitoreo basándose en consideraciones tales como el objetivo, diseño, complejidad, cegamiento, tamaño y puntos de medición del estudio. En general, existe una necesidad de monitoreo en el sitio donde se realiza el estudio antes, durante y después del estudio, sin embargo, en circunstancias excepcionales, el patrocinador puede determinar que el monitoreo central junto con los procedimientos como el adiestramiento y reuniones de investigadores y una guía escrita extensa, pueden asegurar la conducción apropiada del estudio de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas. El muestreo controlado estadísticamente puede ser un método aceptable para seleccionar los datos a verificar [3].

El monitor clínico, en conformidad con los requerimientos del patrocinador, debe asegurar que el estudio sea conducido y documentado apropiadamente realizando las siguientes actividades cuando sean relevantes y necesarias para el estudio y el sitio donde se realiza el mismo [3]:

- a) Ser el contacto principal de comunicación entre el patrocinador y el investigador.
- b) Verificar que el investigador sea calificado y cuente con los recursos adecuados y éstos se mantengan durante el estudio, que las instalaciones, incluyendo el laboratorio, equipo y el personal sean idóneos para conducir de forma segura y apropiada el estudio y se mantengan de esta manera durante el mismo.
- c) Verificar con respecto al producto en investigación que:
 - i) los tiempos y condiciones de almacenamiento sean aceptables y que los suministros sean suficientes durante el estudio.
 - ii) el producto en investigación sea suministrado únicamente a los sujetos que son elegibles para recibirlo y a la dosis especificada en el protocolo.
 - iii) se les proporcione a los sujetos las instrucciones necesarias sobre el uso, manejo, almacenamiento y devolución apropiados del producto en investigación.
 - iv) la recepción, el uso y la devolución del producto en investigación en los sitios donde se realiza el estudio esté controlado y documentado adecuadamente.
 - v) la disposición del producto en investigación sin usar, en los sitios donde se realiza el estudio, cumpla con requerimientos regulatorios aplicables y esté en conformidad con el patrocinador.
- d) Verificar que el investigador siga el protocolo aprobado y todas las enmiendas aprobadas, si las hubiera.

- e) Verificar que se haya obtenido el consentimiento informado escrito de cada sujeto antes de su participación en el estudio.
- f) Asegurar que el investigador reciba el Folleto del Investigador vigente, todos los documentos y los suministros del estudio necesarios para conducir apropiadamente el estudio y para cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables.
- g) Asegurar que el investigador y que el personal del estudio del investigador estén adecuadamente informados sobre el estudio.
- h) Verificar que el personal del estudio del investigador esté llevando a cabo las funciones específicas del estudio en conformidad con el protocolo y con cualquier otro acuerdo por escrito entre el patrocinador y el investigador/institución y que no hayan delegado estas funciones a personas no autorizadas.
- i) Verificar que el investigador solo esté incluyendo sujetos elegibles.
- j) Reportar la tasa de reclutamiento de sujetos.
- k) Verificar que los documentos fuente y otros registros del estudio sean precisos, completos y se mantengan actualizados.
- l) Verificar que el investigador proporcione todos los informes, notificaciones, solicitudes y sometimientos requeridos y de que estos documentos sean precisos, completos, oportunos, legibles, estén fechados e identifiquen el estudio.
- m) Revisar la precisión y que estén completos los datos del , documentos fuente y otros registros relacionados con el estudio, unos contra otros.

El monitor específicamente deberá verificar que:

- i) los datos requeridos por el protocolo se reporten exactamente en los formatos de reporte de caso y que sean consistentes con los documentos fuente.
- ii) cualquier modificación a la dosis y/o tratamiento esté bien documentada para cada uno de los sujetos del estudio.

- iii) los eventos adversos, medicación concomitante y enfermedades intercurrentes sean reportadas en conformidad con el protocolo en los formatos de reporte de caso.
 - iv) se reporten claramente en los formatos de reporte de caso las visitas a las que no acudan los sujetos, así como las pruebas y exámenes que no se realizaron.
 - v) todos los retiros y abandonos del estudio de los sujetos en el estudio se reporten y sean explicados en los formatos de reporte de caso.
-
- n) Informar al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en el formato de reporte de caso. El monitor deberá asegurarse de que las correcciones sean fechadas, explicadas si fuera necesario y firmadas por el investigador o por un miembro del personal del estudio que esté autorizado por el investigador a firmar cambios. Esta autorización debe documentarse.
 - o) Determinar si todos los eventos adversos son reportados apropiadamente dentro de los períodos de tiempo requeridos por las Buenas Prácticas Clínicas, el protocolo, el Comité de Ética Independiente/Consejo de Revisión Institucional, el patrocinador y los requerimientos regulatorios aplicables.
 - p) Determinar si el investigador conserva los documentos esenciales.
 - q) Comunicar desviaciones al protocolo, a Procedimientos Normalizados de Operación, Buenas Prácticas Clínicas y a los requerimientos regulatorios aplicables al investigador y tomar las medidas apropiadas para prevenir una recurrencia de las desviaciones detectadas.

El monitor clínico debe apegarse a los Procedimientos Normalizados de Operación escritos y establecidos por el patrocinador, así como todos los procedimientos que especifique el patrocinador para monitorear un estudio específico.

Del informe del monitoreo:

- a) El monitor debe presentar un reporte escrito al patrocinador después de cada visita al lugar donde se realiza el estudio o de cada comunicación relacionada con el estudio.
- b) El informe debe incluir la fecha, lugar, nombre del monitor y nombre del investigador o de otro individuo a quien se haya contactado.
- c) Los informes deberán incluir un resumen de lo que el monitor revisó así como declaraciones referentes a hallazgos o hechos, desviaciones significativas, conclusiones, acciones tomadas o por tomarse y/o acciones recomendadas para asegurar el cumplimiento.
- d) El representante designado del patrocinador debe documentar la revisión y seguimiento del informe del monitoreo.

Actividades del monitor de estudios clínicos

En la práctica el papel del monitor de estudios clínicos alcanza un amplio e interesante abanico de actividades que demuestran su importancia ya que tiene un rol en las diferentes fases de los estudios clínicos. Entre sus actividades están:

- ❖ Diseño del protocolo
- ❖ Diseño del formato de reporte de caso
- ❖ Ser el vínculo entre el promotor y el investigador
- ❖ Selección y calificación de investigadores
- ❖ Coordinar los aspectos administrativos
- ❖ Participación de reuniones
- ❖ Visitas a los centros de investigación
- ❖ Coordinación de aspectos logísticos

- ❖ Revisión y verificación de los formatos de reporte de caso
- ❖ Supervisión de los aspectos de seguridad

El monitor participa desde la fase de diseño del protocolo y formato de reporte de caso, aportando su conocimiento y experiencia, sobretodo en los aspectos del plan del estudio. Desde el punto de vista metodológico se ha avanzado hacia diseños de protocolos y formatos de reporte de caso más eficaces y métodos de evaluación más objetivos. Siendo el monitor clínico el vínculo entre el promotor y el investigador, está en una posición privilegiada para valorar la factibilidad de un diseño y la eficiencia y utilidad de un formato de reporte de caso.

Así mismo, el monitor clínico recaba la información necesaria de los centros e investigadores para averiguar si un determinado protocolo se puede llevar a cabo en su zona, con base a la experiencia de los potenciales investigadores contactados, medios con los que cuentan y población de potenciales pacientes a la que acceden. Se trata de la fase de selección y calificación de investigadores, previa a la remisión del protocolo para aprobación por el Comité de Ética y las Autoridades Sanitarias. También coordina los aspectos administrativos de la solicitud de aprobación, gracias a su acceso al centro y conocimiento del equipo investigador, a los que facilita la burocracia para que puedan participar en el estudio: la documentación a preparar, el seguro, el contrato con la institución, etc.

Para la puesta en marcha del estudio, el monitor clínico participa en las reuniones de investigadores y visitas de inicio o apertura de centros de investigación. En las reuniones, el monitor se responsabiliza de la formación de los investigadores en los aspectos específicos del protocolo y de las Normas de Buena Práctica Clínica y normativas aplicables a los estudios. Se trata de lograr la uniformidad en la comprensión del protocolo

desde los diferentes centros que vayan a participar y en el cumplimiento de los estándares de calidad necesarios. Además de la formación inicial, debe mantener el interés del investigador y el propio a lo largo de todo el estudio, que es la clave para el cumplimiento del protocolo y la excelencia en las tareas realizadas.

El monitor clínico también coordina los aspectos logísticos como: la distribución de las muestras de medicación facilitadas por el promotor, en las condiciones que se exigen, a los centros de investigación participantes; la participación de diferentes departamentos de un hospital para la realización de pruebas diagnósticas y de seguimiento; las gestiones con diferentes proveedores que prestan servicio al estudio clínico, como puede ser desde laboratorios clínicos hasta imprentas.

El monitor no solo coordina el inicio del estudio, sino que también supervisa el funcionamiento de cada cadena a lo largo de todo el estudio en especial en lo referente a la verificación de la medicación empleada.

A lo largo de todo el estudio, el monitor participa en la gestión de incidentes críticos ante los que debe actuar con proactividad, flexibilidad y actitud colaboradora.

La frecuencia de las visitas a los centros de investigación varía de un estudio a otro, así como el número de centros o pacientes que un monitor puede supervisar. Estos y otros aspectos específicos del monitoreo clínico se suelen describir en un manual de procedimientos que se prepara para cada estudio. Para asegurar que sus monitores realizan de forma homogénea sus tareas en todos sus centros de investigación y estudios, los laboratorios farmacéuticos y las organizaciones de investigación clínica

elaboran procedimientos normalizados de trabajo que rigen y orientan al monitor dentro de los estándares de calidad exigidos.

Las actividades en el centro de investigación requieren aspectos materiales como un espacio físico o acceso a Internet para los formatos de reporte de caso electrónicos y realización de informes en línea, pero también se basan en la coordinación del equipo en el centro y la gestión óptima del tiempo para poder llevar adelante los objetivos de cada visita.

Como ya se mencionó, los objetivos de las visitas del monitor clínico a los centros de investigación son velar por los derechos y bienestar de los sujetos participantes, obtener datos exactos, completos y verificables a partir de los documentos fuente y que se cumpla el protocolo aprobado por el Comité de Ética y las agencias regulatorias. Para esto el monitor clínico revisa la adherencia a los procedimientos del protocolo, el progreso del estudio como reclutamiento y seguimiento de pacientes, recoge la impresión y necesidades del equipo investigador, identificando problemas y sus posibles soluciones e informando de todo al promotor. El aspecto crucial es la revisión de los formatos de reporte de caso y su verificación con los datos originales, que sólo se realiza tras comprobar la correcta documentación del consentimiento informado de los pacientes que participan en el estudio clínico. Esta actividad del monitor clínico es el puntal para la credibilidad de los datos que se van a analizar. Así, en la verificación se basan las expectativas que un promotor, un Comité de Ética o una Autoridad Sanitaria puedan tener sobre los resultados de un estudio clínico. De tal forma que el control de calidad de los datos es el aspecto clave de la actividad del monitor clínico. Cuando los formatos de reporte de caso verificados llegan al departamento de gestión de datos a menudo son necesarias aclaraciones sobre inconsistencias no detectadas durante el monitoreo. Una vez más, el monitor clínico hace de vínculo con el investigador para garantizar la consistencia de los datos. Así, mediante las sucesivas correcciones de los datos inicialmente recogidos en el formato de

reporte de caso es como se consigue que los datos sean exactos, completos y verificables, además de analizables, tal como se haya contemplado en el plan de gestión de datos y análisis específico para el estudio.

Los resultados después de la corrección de los datos son los que el promotor se ha comprometido a tener en unas fechas determinadas para poder alimentar el expediente de registro y cumplir con los plazos previstos en el plan de desarrollo de producto. Esta presión es un aspecto que el monitor debe saber manejar para evitar que influya negativamente restando calidad a su trabajo y al del investigador. Aquí es importante la coordinación con el equipo del estudio y la adecuada gestión de los recursos.

El monitor clínico realiza sus funciones desde la propia Industria Farmacéutica o desde la Organización de Investigación Clínica en donde ambas opciones son altamente enriquecedoras. La diferencia radica en el número de moléculas y áreas terapéuticas con la que un monitor pueda llegar a trabajar, o los tipos de estudios clínicos que podrá supervisar. En la Organización de Investigación Clínica la experiencia será más variada. En un laboratorio farmacéutico puede llegar a participar en el desarrollo completo de un producto, desde su primera administración en humanos hasta su lanzamiento al mercado.

La supervisión de los aspectos de seguridad es otra de las mayores responsabilidades. Aunque sea legítimamente responsabilidad del promotor y del investigador, es el monitor clínico quien vela por el cumplimiento de los plazos y por la completa y exacta información. No menos importante es la ayuda al investigador en el mantenimiento del archivo del estudio, de manera que un auditor o inspector pueda en cualquier momento, durante o una vez acabado el estudio, revisarlo y garantizar el cumplimiento del protocolo.

Recae también sobre el monitor clínico verificar que los investigadores cumplan sus obligaciones según las normas de Buena Práctica Clínica y legislación vigente.

Ser monitor clínico es una profesión con una gran movilidad debido a la necesidad de viajar, la sobrecarga de trabajo, el interés en la promoción y en desarrollar una carrera internacional.

El perfil de un monitor clínico debe ser el de un profesional con interés en trabajar en el ámbito científico-sanitario, con capacidad de organización, habilidades de comunicación tanto a nivel oral como escrito, dominio del idioma inglés, capacidad de adaptación, disposición a un continuo aprendizaje y sobre todo una persona que encuentra satisfacción en trabajar con un alto nivel de exigencia para conseguir datos de calidad con el fin de obtener nuevos fármacos más eficaces y seguros. Ahora más que nunca, la industria farmacéutica, de dispositivos médicos, biotecnológica y de CRO's requieren tanto empleados como profesionales de investigación clínica para llevar a cabo una multitud de actividades desafiantes. Entre otras cosas deben tener: el conocimiento tecnológico para trabajar con varios sistemas electrónicos y de organización al mismo tiempo, la capacidad de pensamiento estratégico para resolver problemas que puedan surgir, la capacidad de comunicar ideas y estrategias para una variedad de personas y la flexibilidad necesaria para realizar tareas fuera del área funcional asignada.

En pocas palabras, el monitor clínico de hoy en día en la investigación clínica debe ser capaz de agregar valor a su organización mientras crea una mayor eficiencia y disminuye costos ofreciendo más por menos.

Es imperativo que el monitor clínico cuide la perspectiva general de la ética y la bioética. Actualmente existen dos lineamientos reconocidos internacionalmente para la investigación en seres humanos que forman la base para la realización de estudios clínicos éticos: la Declaración de Helsinki (Anexo I), que se comentará a continuación, y la norma de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH comentada anteriormente.

El primer conjunto de normas éticas para la investigación en seres humanos formuladas por la comunidad médica internacional fue establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki. La Declaración incluye un número importante de códigos de práctica ética para la investigación en seres humanos. Su autoridad surge del grado en el que influencia las normas y leyes nacionales o regionales. La Declaración debe considerarse como un importante documento de guía para la investigación en seres humanos. Principios importantes incluidos en la Declaración y que debe conocer y llevar a cabo el monitor clínico son:

- ❖ El investigador debe estar calificado, con vastos conocimientos en el área específica.
- ❖ La investigación debe estar precedida por una evaluación favorable de los beneficios contra los riesgos, que justifique su realización.
- ❖ Se debe garantizar que los participantes de la investigación reciban el mejor diagnóstico y mejor terapia.
- ❖ La información brindada a los posibles participantes de la investigación debe ser fácil de comprender y resultar suficiente para que estos puedan determinar por sí mismos si desean o no participar en el proyecto de investigación. El contenido de la información debe incluir el derecho del paciente a retirarse de la investigación.
- ❖ El deber del médico es velar por la salud y el bienestar del individuo por encima de los intereses de la investigación.
- ❖ El análisis de los beneficios contrapuestos a los riesgos es fundamental en la evaluación ética de una investigación.

El monitor clínico debe cuidar que los estudios clínicos se realicen basados en ciertos principios éticos básicos:

- ❖ Respeto por los individuos: cada uno debe respetar la capacidad y el derecho del prójimo a la autodeterminación y a la integridad. En el caso en estudio, la capacidad del individuo debe ser fomentada para que éste pueda decidir por sí mismo acerca de la información de las alternativas terapéuticas.
- ❖ Principio del beneficio y principio de no-maleficencia: cada persona debe esforzarse por hacer el bien y por evitar o impedir el daño, y que otros no deben ser expuestos al daño.
- ❖ Principio de justicia: la justicia es relevante en la selección de los sujetos de investigación tanto a nivel social como individual. Individualmente requiere de imparcialidad, de ésta manera no se ofrecerá investigación potencialmente beneficiosa a aquellos sujetos por los que se tiene simpatía. Socialmente se requiere distinguir entre clases de sujetos que deben y no deben participar.

Otro lineamiento que surgió y que tiene que poner en práctica el monitor clínico para la investigación para la experimentación en seres humanos es el Código de Nüremberg que surgió como subproducto de un juicio en el que, junto con la jerarquía nazi, resultaron condenados varios médicos por gravísimos atropellos a los derechos humanos. Dicho texto tiene el mérito de ser el primer documento que planteó explícitamente la obligación de solicitar el Consentimiento Informado.

El consentimiento informado es el pilar ético básico de la investigación clínica por lo que el monitor clínico debe tener especial atención con él. Los estudios clínicos deben comenzar sólo tras la obtención y documentación del consentimiento informado por escrito. El documento

proporciona un resumen del protocolo del estudio clínico, respecto de su objetivo, tratamiento, riesgos, posibles beneficios, tratamientos alternativos y participación voluntaria. También explica los derechos de la persona por participar. La ICH BPC especifica que los siguientes puntos deben ser tratados adecuadamente en el formato escrito del consentimiento informado:

- ❖ El estudio debe implicar investigación
- ❖ Objetivo del estudio
- ❖ Procedimientos del estudio
- ❖ Responsabilidades de los participantes
- ❖ Aspectos experimentales del estudio
- ❖ Riesgos o inconvenientes previsibles
- ❖ Beneficios previstos
- ❖ Tratamiento o procedimiento alternativo
- ❖ Compensación y/o tratamiento disponible en caso de una lesión relacionada con el estudio
- ❖ Pago al participante
- ❖ Gastos para el participante
- ❖ Que la participación es voluntaria y el participante puede negarse a participar o abandonar el estudio en cualquier momento
- ❖ Que los monitores, los auditores, el comité de Ética y las autoridades regulatorias tendrán acceso directo al historial clínico de los participantes
- ❖ Mantener la confidencialidad de los registros que identifican a los participantes
- ❖ Informar al participante o su representante si surge información que sea relevante para su deseo de continuar participando en el estudio
- ❖ Persona para contactar para mayor información acerca del estudio, derechos de los participantes del estudio y en caso de lesiones relacionadas con el estudio
- ❖ Circunstancias y/o motivos por los que la participación en el estudio puede darse por terminada

- ❖ Duración prevista de la participación en el estudio
- ❖ Número aproximado de participantes en el estudio.

Para ser un buen monitor clínico, es importante desarrollar un criterio para saber qué se debe monitorear en cada centro y cuánta atención se debe prestar a cada actividad. Es útil estar al tanto de dónde es más probable que surjan los problemas durante la realización de un estudio.

Los siguientes elementos muestran las mayores deficiencias durante las auditorías e inspecciones a los centros de investigación:

- ❖ Falta de seguimiento del protocolo
- ❖ Falta de mantenimiento adecuado y preciso de los registros
- ❖ Problemas con el formulario de consentimiento informado
- ❖ Falta de notificación de los eventos adversos según lo indicado por la ley, las normas o el patrocinador
- ❖ Incapacidad de justificar el uso de los fármacos del estudio

La mayoría de los patrocinadores han desarrollado una serie de procedimientos de operación de monitoreo. Sin embargo, además, el protocolo dicta la realización del estudio estableciendo los procedimientos a los que los participantes deben someterse y un cronograma de evaluaciones. Cuantas más actividades se deban realizar en una visita de estudio, más monitoreo se necesitará y más probable será que el monitor encuentre deficiencias.

Las visitas de monitoreo del centro de investigación se realizan de forma periódica, desde a diario para los estudios de fase I a mensualmente o con menos frecuencia para estudios simples como los de fase II y III de vacunas. El monitor realiza un informe tras cada visita.

4.2 VISITA DE PRE-INICIO

Existe la posibilidad de realizar una visita previa a la de inicio, cuando el patrocinador así lo decida, por si existiera algún requerimiento especial a cumplir. Es una reunión de representantes del patrocinador, monitores clínicos y el equipo de investigación, para discutir sobre la organización del estudio clínico. En esta visita se evalúa qué aspectos hacen falta concretar para que se pueda iniciar la ejecución de la investigación.

El monitor clínico debe poseer un amplio conocimiento acerca del protocolo y de todos los procedimientos específicos del estudio clínico. En la medida en que el monitor clínico pueda transmitir e integrar ese conocimiento al grupo de investigación, facilitará su labor en las etapas posteriores del estudio. Durante la visita de pre-inicio el patrocinador o el monitor clínico debe contar con los recursos necesarios para efectuar una exposición completa del protocolo de investigación, de las Buenas Prácticas Clínicas y de las regulaciones nacionales e internacionales para el desarrollo de estudios en que participan seres humanos. El monitor debe organizar la visita de manera que ésta pueda ser atendida por el mayor número de personas involucradas, para lo cual debe notificar la fecha y agenda de la reunión con anticipación. En la medida de lo posible el monitor debe confirmar la asistencia del personal requerido.

En el transcurso de la visita, es conveniente que el monitor pueda establecer un ambiente cordial para que el personal reunido se sienta en confianza para realizar un comentario o externar cualquier duda. La información que se genera en estas reuniones es de gran utilidad en la retroalimentación del equipo investigador, los monitores y representantes del patrocinador para buscar la mejora de la calidad del estudio. Es posible que el monitor detecte puntos de mejora en el conocimiento o apreciación del protocolo por lo cual puede explicar nuevamente hasta garantizar que se alcance la comprensión de lo que se efectuará en el estudio clínico.

El monitor clínico debe aprovechar la visita de pre-inicio para asegurar que el investigador y sus colaboradores son conscientes de sus responsabilidades y que le debe facilitar la información requerida y responder las dudas que plantee. El monitor debe redactar un informe para evidenciar los temas que fueron atendidos en la visita de pre-inicio, sus observaciones al respecto de la visita y la asistencia del equipo de investigación.

4.3 VISITA DE INICIO.

Para la puesta en marcha del estudio, el monitor clínico participa en las reuniones de investigadores y visitas de inicio/apertura de centros de investigación. En ellas, se responsabiliza de la formación de los investigadores en los aspectos específicos del protocolo y de las normas de Buena Práctica Clínica y normativas aplicables a los estudios. Se trata de lograr la uniformidad en la comprensión del protocolo desde los diferentes centros que vayan a participar y en el cumplimiento de los estándares de calidad necesarios. Además de la formación inicial, debe mantener el interés del investigador y el propio a lo largo de todo el estudio, que es clave para el cumplimiento del protocolo y la excelencia en las tareas realizadas.

La visita de inicio es una reunión en la que participan los integrantes del equipo de investigación, representantes del patrocinador y los monitores clínicos del estudio. En esta actividad se hace entrega al equipo investigador de los suministros del estudio y se declara el inicio de la investigación clínica.

El monitor es el responsable de la organización de la visita de inicio, cuyas características dependen directamente del éxito que haya tenido la visita de

pre-inicio. Sin embargo, en términos generales, además de hacer el inventario y la entrega de los suministros, se aprovecha para resolver dudas que hayan surgido del análisis posterior de la temática expuesta durante la visita de pre-inicio. La visita de inicio debe ser cuidadosamente planeada y comunicada con antelación a los participantes. La agenda puede ser más corta que la de la visita de pre-inicio, sin embargo la verdadera importancia de la visita de inicio recae en el hecho de que anuncia el inicio del estudio clínico. Esta actividad es realizada una vez que se han obtenido todas las aprobaciones necesarias, se ha firmado el contrato con el investigador y los suministros se encuentran en el centro de investigación. El monitor clínico debe redactar un informe de visita en el que incluya las actividades realizadas, las observaciones y la asistencia del personal del equipo investigador a la visita de inicio.

4.4 VISITA DE MONITOREO PERIÓDICO.

La frecuencia de las visitas de monitoreo está relacionada con la cantidad de sujetos participantes y con la complejidad del estudio. De esta manera, el monitor debe programarse para visitar todos los sitios de investigación que le hayan sido asignados, de forma que pueda supervisar los acontecimientos que se hayan suscitado. Las visitas de monitoreo deben darse a través del desarrollo del estudio clínico empezando inmediatamente después de la entrada del primer sujeto, en el transcurso del estudio en intervalos adecuados y después de que el último sujeto haya completado la investigación. La periodicidad de las visitas debe ser definida antes de la puesta en marcha del estudio.

La visita de monitoreo debe ser coordinada con el personal involucrado de acuerdo con su objetivo. Además, se debe informar la agenda de la visita de monitoreo para que el personal a visitar pueda preparar los documentos que serán revisados por el monitor clínico. Durante la visita de monitoreo se debe verificar básicamente lo siguiente:

- ❖ Que el consentimiento informado haya sido debidamente firmado y fechado por cada sujeto o en el caso de menores de edad, por sus padres o apoderado legal.
- ❖ Uso de elementos de probabilidad que distribuyan aleatoriamente a los sujetos entre el grupo que recibe el tratamiento y el que recibe el placebo.
- ❖ Monitorear la tasa de reclutamiento.
- ❖ Registro de la información general del sujeto.
- ❖ Monitorear la aplicación del producto en investigación.
- ❖ Documentar las contraindicaciones presentadas y dar seguimiento a la decisión que haya sido tomada por el investigador.
- ❖ Incluir en el reporte la ocurrencia de eventos adversos serios y su desenlace.
- ❖ Velar porque exista coherencia entre la historia clínica del sujeto y la información incluida sobre medicación concomitante.
- ❖ Verificar que se guardan los documentos fuente y otros registros relacionados con el estudio.
- ❖ Monitorear los formatos de reporte de caso.
- ❖ Verificar que los sujetos reciban el tratamiento en los tiempos establecidos.

La visita de monitoreo debe ser aprovechada para corroborar el mantenimiento de las condiciones óptimas durante todo el estudio. Se debe redactar un reporte completo para el patrocinador e incluir hallazgos, acciones correctivas y seguimientos.

Se espera que los datos obtenidos durante el seguimiento de un estudio clínico sigan los principios del acrónimo ALCOA, que significa:

- ❖ **Attributable:** atribuible; todos los datos obtenidos deben ser atribuibles a la persona que los recoge.
- ❖ **Legible:** legible; debido a que los datos obtenidos son fundamentales para el resultado del estudio y lo más importante, para el bienestar de los participantes, es importante que todos los documentos sean fáciles de leer.
- ❖ **Contemporaneous:** contemporáneo; los datos sólo pueden ser creíbles si se registran en el momento en que se toma una medida o acción. Los documentos deben reflejar claramente que los datos fueron registrados en el momento en que se obtuvieron.
- ❖ **Original:** original; son los valores que representan el primer registro de los datos del estudio.
- ❖ **Accurate:** preciso; se requieren datos precisos para lograr los objetivos del estudio y asegurar que otros puedan replicar los resultados.

Para que en una visita de monitoreo periódica se cumpla con lo especificado en las Buenas Prácticas Clínicas, el monitor clínico debe en resumen:

1. Revisar los consentimientos informados de los nuevos pacientes ingresados.
2. Revisar de acuerdo a los principios de ALCOA la concordancia entre documento fuente y el formato de reporte de caso, adicionalmente a la validez del paciente de acuerdo al protocolo aprobado.
3. Verificar el conteo de medicamento por paciente.
4. Verificar la presencia de Eventos Adversos y Eventos Adversos Serios y su reporte.
5. Revisar la carpeta del sitio.

Si se cumplen estas funciones se puede establecer que una visita de monitoreo periódico fue exitosa.

4.5 VISITA DE CIERRE

El patrocinador debe decidir el momento oportuno para que se lleve a cabo la visita de cierre del estudio clínico. La visita de cierre se desarrolla sólo después de que el último sujeto haya concluido su participación en el estudio, se hayan inventariado los suministros del estudio, se haya dado respuesta a los cuestionamientos y no queden pendientes del investigador.

El monitor clínico es quien conduce la visita de cierre. Las actividades del cierre de un estudio pueden ser realizadas con anterioridad a la visita, pero para esta fecha es imprescindible que el monitor:

- ❖ Haya realizado un inventario de los suministros del estudio.
- ❖ Verifique la totalidad de la información generada en el estudio, compare los archivos del investigador con los del patrocinador.
- ❖ Corrobore que la documentación y el equipo investigador están listos para ser objeto de auditorías por parte del patrocinador o de la Autoridad Regulatoria.
- ❖ Garantice que el producto en estudio no utilizado ha sido dispuesto de acuerdo con el protocolo.

El monitor clínico debe programar la visita de cierre en coordinación con el equipo investigador, para lo cual debe notificar con antelación en forma escrita, la conclusión del estudio clínico.

5.0 CONCLUSIONES

El monitor clínico es quien supervisa y verifica la garantía de la calidad de un estudio clínico. Su objetivo es verificar que los derechos y el bienestar de los participantes estén protegidos, los datos del estudio sean precisos y completos y que se puedan confirmar a partir de los documentos originales; que la realización del estudio cumpla con el protocolo establecido, las Buenas Prácticas Clínicas y también los requisitos regulatorios pertinentes. Debe tener la capacitación adecuada y conocer él o los artículos de estudio, el protocolo, el documento escrito de consentimiento informado, los procedimientos del patrocinador, las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos regulatorios. Es la principal línea de comunicación entre el patrocinador del estudio clínico y el investigador. Debe seguir los procedimientos de operación establecidos por escrito del patrocinador, al igual que los especificados por el patrocinador para el monitoreo de un estudio específico. Debe presentar un informe por escrito al patrocinador tras cada visita al centro de estudio o comunicación relacionada con el estudio. El Monitor Clínico es la persona encargada del proceso de aseguramiento de calidad de un estudio clínico. Su fin es buscar el bien común, al mejorar la calidad y prestigio de la investigación y proteger al ser humano.

6.0 BIBLIOGRAFÍA.

1. Martín E, Jaimes F. Aspectos Éticos en la Investigación clínica: Estrategias de Investigación en Medicina clínica. Ed. Manual Moderno, 2001.
2. ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonised Tripartite Guideline.
3. Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. World Health Organization, 1995 (WHO Technical Report Series, No. 850), Annex 3.
4. Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.
5. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
7. Royal College of Physicians Working Party. Research on healthy volunteers. Journal of the Royal College of Physicians, London 1986; 4: 3-17.

Referencias electrónicas

- www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guide_spanish.pdf
- www.acrpnet.org
- http://www.cioms.ch/publications/guidelines/guidelines_nov_2002_blurb.htm
- <http://www.icf.uab.es/icbdigital/pdf/articulo/articulo52.pdf>
- www.cofepris.gob.mx

7.0 ANEXOS

ANEXO I. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida.

El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar

a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria.

Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su

información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del

representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SE COMBINA CON LA ATENCIÓN MÉDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.

- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento.

Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Fuente: página electrónica de la World Medical Association
<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>

Anexo II. Información relacionada con el proceso de solicitud de autorización de protocolos de investigación en México.

En México, conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejercerá las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). La COFEPRIS es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa que es supervisado por la Secretaría de Salud.

La COFEPRIS cuenta con una unidad administrativa denominada Comisión de Autorización Sanitaria (CAS), que se encarga de expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

La CAS a través del Área Técnica de Evaluación de Protocolos de Investigación en Seres Humanos, se encarga de registrar, evaluar y emitir el dictamen correspondiente respecto a la información de la solicitud de autorización de protocolos de investigación en seres humanos, sometida por los usuarios⁴ a la COFEPRIS.

La documentación que actualmente rige la investigación clínica en seres humanos en México es la siguiente:

❖ Ley General de Salud

⁴ Usuario: industria farmacéutica, organizaciones de investigación por contrato, terceros autorizados para intercambiabilidad de medicamentos, instituciones de salud, investigadores independientes, entre otros.

- ❖ Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
- ❖ Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- ❖ Acuerdo por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 28 de Enero de 2011.
- ❖ Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
- ❖ Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

De acuerdo a las características del trámite de solicitud de autorización de protocolo de investigación en seres humanos, la COFEPRIS asigna una clave para su atención de acuerdo a la siguiente tabla:

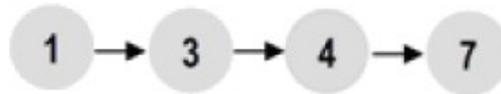
Tabla 1. Trámite y homoclave.

HOMOCLAVE	NOMBRE DEL TRÁMITE
COFEPRIS-04-010-A	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS MODALIDAD A.- MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS
COFEPRIS-04-010-B	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS MODALIDAD B.- MEDICAMENTOS (ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA)
COFEPRIS-04-010-C	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS MODALIDAD C.- NUEVOS RECURSOS (ESTUDIO DE MATERIALES, INJERTOS, TRANSPLANTES, PRÓTESIS, PROCEDIMIENTOS FÍSICOS,

	QUÍMICOS Y QUIRÚRGICOS) Y OTROS MÉTODOS DE PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y REHABILITACIÓN QUE REALICEN EN SERES HUMANOS O EN SUS PRODUCTOS BIOLÓGICOS, EXCEPTO LOS FARMACOLÓGICOS
COFEPRIS-04-010-D	SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS MODALIDAD D.- INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (ESTUDIO OBSERVACIONALES QUE EMPLEAN TÉCNICAS, MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL Y AQUELLOS EN LOS QUE NO SE REALIZA NINGUNA INTERVENCIÓN O MODIFICACIÓN INTENCIONADA EN LAS VARIABLES FISIOLÓGICAS, PSICOLÓGICAS Y SOCIALES DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN)
COFEPRIS-09-012	SOLICITUD DE MODIFICACIÓN O ENMIENDA A LA AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Así, si por ejemplo se desea ingresar ante COFEPRIS una Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos Modalidad D, se busca en el Acuerdo la Homoclave correspondiente y se presentan los documentos que ahí se indican como se muestra a continuación:

HOMOCLAVE	NOMBRE, MODALIDAD Y GUÍA RÁPIDA DE LLENADO
COFEPRIS-04-010-D	<p>Solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humano.</p> <p>Modalidad D. Investigación sin riesgo (estudios observacionales que emplean técnicas, métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los sujetos de investigación).</p>



REQUISITOS DOCUMENTALES

La información deberá presentarse impresa y de preferencia en formato electrónico en el orden que se enlista a continuación:

- ❖ Formato de solicitud de Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, Modalidad D, debidamente llenado.
- ❖ Comprobante de pago de derechos en términos de la Ley Federal de Derechos.
- ❖ Dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y en su caso, de bioseguridad.
- ❖ Protocolo de investigación que deberá contener un análisis objetivo y completo de los procedimientos que serán realizados.
- ❖ Carta de autorización del titular de la unidad o institución responsable del estudio.
- ❖ Carta de aceptación y confidencialidad del investigador principal.
- ❖ Historial profesional del investigador principal.
- ❖ Cronograma del estudio.
- ❖ Los demás que señale la Regulación Sanitaria vigente en Materia de Investigación para la Salud en Seres Humanos.

A continuación se muestra el formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas que se emplea para solicitar ante COFEPRIS la Autorización de Protocolo de Investigación en Seres Humanos, el cual consta de 5 páginas.



Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
AUTORIZACIONES, CERTIFICADOS Y VISITAS



N.º DE INGRESO (USO EXCLUSIVO DE LA COFEPRIS)

NO. RUPA

SALUD

ANEXOS.
LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O A COMPUTADORA.

1 SOLICITUD DE:		ALTA O NUEVO	MODIFICACIÓN	PRÓRROGA	OTROS
LICENCIA	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
PERMISO DE IMPORTACIÓN O EXPORTACIÓN	<input type="checkbox"/>	1ª VEZ <input type="radio"/>	SUBSECUENT <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
REGISTRO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	REVOCACIÓN <input type="radio"/>
AUTORIZACIÓN	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	SÓLO PARA PROTOCOLOS <input type="radio"/>	SÓLO PARA TERCERO AUTORIZAR <input type="radio"/>	
CERTIFICADO	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
VISITA DE VERIFICACIÓN		<input type="radio"/>			
HOMOCLAVE DEL TRÁMITE:		NOMBRE DEL TRÁMITE:			
MODALIDAD DEL TRÁMITE:					

2 MODIFICACIÓN DE: (sólo en caso de haber seleccionado este campo en la sección 1)	
NÚMERO DE DOCUMENTO A MODIFICAR	
DICE / CONDICIÓN AUTORIZADA	DEBE DECIR / CONDICIÓN SOLICITADA

SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE PODRÁ AMPLIAR EL CAMPO.

3 DATOS DEL PROPIETARIO :	
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)	
R.F.C.	
C.U.R.P. [DATO OPCIONAL]	
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR	COLONIA
DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL
ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE
TELÉFONO	FAX

4 DATOS DEL ESTABLECIMIENTO:	
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO	
R.F.C.	
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR	COLONIA
DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL
ENTIDAD FEDERATIVA	
ENTRE CALLE	Y CALLE
TELÉFONO	FAX
N.º DE LICENCIA SANITARIA O INDIQUE SI PRESENTÓ AVISO DE FUNCIONAMIENTO	R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO
CLAVE (SCIAN)	DESCRIPCIÓN DEL SCIAN

HORARIO:	D	L	M	M	J	V	S	DE		A		FECHA DE INICIO DE OPERACIONES [1]			
	D	L	M	M	J	V	S	DE		A			DÍA	MESES	AÑO

[1] SÓLO PARA EL ALTA DE LICENCIA SANITARIA.

INDIQUE NOMBRE COMPLETO, C.U.R.P. Y CORREO ELECTRÓNICO

REPRESENTANTE LEGAL

HOMBRE COMPLETO	C.U.R.P.	DATE OPCIONAL	CORREO ELECTRÓNICO

PERSONA AUTORIZADA

HOMBRE COMPLETO	C.U.R.P.	DATE OPCIONAL	CORREO ELECTRÓNICO

5 DATOS DEL PRODUCTO:

Consultar instrucción de Hazienda.	PRODUCTO	PRODUCTO																																																																								
1) NOMBRE DE LA CLASIFICACIÓN DEL PRODUCTO O SERVICIO																																																																										
2) ESPECIFICAR																																																																										
3) DENOMINACIÓN ESPECÍFICA DEL PRODUCTO																																																																										
4) NOMBRE [MARCA COMERCIAL] O DENOMINACIÓN DISTINTIVA																																																																										
5) DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI) O DENOMINACIÓN GENÉRICA O NOMBRE CIENTÍFICO O IDENTIFICADOR ÚNICO DE LA OCDE																																																																										
6) FORMA FARMACÉUTICA O FORMA FÍSICA																																																																										
7) TIPO DE PRODUCTO																																																																										
8) FRACCIÓN ARANCELARIA																																																																										
9) CANTIDAD DE LOTES																																																																										
10) UNIDAD DE MEDIDA																																																																										
11) CANTIDAD O VOLUMEN TOTAL																																																																										
12) NÚMERO DE PIEZAS A FABRICAR																																																																										
13) Kg. . . . POR LOTE																																																																										
14) N. DE PERMISO SANITARIO DE IMPORTACIÓN O EXPORTACIÓN O CLAVE ALFANUMÉRICA																																																																										
15) N. REGISTRO SANITARIO																																																																										
16) N. DE ACTA																																																																										
17) PRESENTACIÓN																																																																										
18) USO ESPECÍFICO O PROCESO	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td> <td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td> </tr> <tr> <td>25</td><td>26</td><td colspan="10"></td><td>25</td><td>26</td><td colspan="10"></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26											25	26											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																			
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24																																																			
25	26											25	26																																																													
19) CLAVE DEL(LOS) LOTE(S)																																																																										

Página 1

20) INDICACIONES DE USO		
21) CONCENTRACIÓN		
22) INDICACIONES TERAPÉUTICAS		
23) FECHA DE FABRICACIÓN		
24) FECHA DE CADUCIDAD		
25) TEMPERATURA DE ALMACENAMIENTO		
26) TEMPERATURA DE TRANSPORTE		
27) MEDIO DE TRANSPORTE O ADUANA DE ENTRADA		
28) IDENTIFICACIÓN DE CONTENEDORES		
29) ENVASE PRIMARIO		
30) ENVASE SECUNDARIO		
31) TIPO DE EMBALAJE Y N. DE UNIDADES DE EMBALAJE		
32) N. DE PARTIDA		
33) CLAVE DEL CUADRO BÁSICO O CATÁLOGO DEL SECTOR SALUD (CPSS)		
34) PRESENTACIÓN DESTINADA A	EXPORTACIÓN <input type="checkbox"/> GENÉRICO <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD VENTA <input type="checkbox"/>	EXPORTACIÓN <input type="checkbox"/> GENÉRICO <input type="checkbox"/> SECTOR SALUD VENTA <input type="checkbox"/>
35) FABRICACIÓN DEL PRODUCTO	NACIONAL <input type="checkbox"/> EXTRANJERO <input type="checkbox"/>	NACIONAL <input type="checkbox"/> EXTRANJERO <input type="checkbox"/>
36) UNIDAD DE MEDIDA DE APLICACIÓN DE LA TIGIE (UMT)		
37) CANTIDAD DE UNIDAD DE MEDIDA DE APLICACIÓN DE LA TIGIE		
38) TIPO DE ORGANISMO GENÉTICAMENTE MODIFICADO (OGM) SÓLO UN PRODUCTO POR SOLICITUD		
39) NÚMERO DE PROGRAMA IMEX (SÓLO PARA EMPRESAS QUE ESTÉN DENTRO DEL PROGRAMA PARA LA INDUSTRIA MANUFACTURERA, MAQUILADORA Y DE SERVICIOS DE EXPORTACIÓN)		

NOTA: REPRODUCIR ESTE RECUADRO, TANTAS VECES COMO SEA NECESARIO CONFORME A LO ESTABLECIDO EN CADA TIPO DE TRÁMITE.

6 INFORMACIÓN PARA CERTIFICADOS:	
USO DEL CERTIFICADO (PARA EXPORTACIÓN, REGISTRO, PRÓRROGA Y OTROS)	PAÍS DESTINO
ESPECIFICAR CARACTERÍSTICAS	

7 PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:	
NUEVO <input type="checkbox"/>	MODIFICACIÓN O ENMIENDA <input type="checkbox"/>
TÍTULO DEL PROTOCOLO	
VIA DE ADMINISTRACIÓN (Medicamentaria o Distributiva Médica)	
NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	
NOMBRE(S) DE LA(S) INSTITUCIÓN(ES) DONDE SE REALIZARÁ LA INVESTIGACIÓN	

DATOS DE CON QUIEN EFECTUA LA OPERACIÓN:			
8A PARA REGISTRO (MAQUILA):			
NOMBRE DEL MAQUILADOR NACIONAL O EXTRANJERO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA	
ETAPA DEL PROCESO DE FABRICACIÓN		N.º DE LICENCIA SANITARIA O AVISO DE FUNCIONAMIENTO	
NOMBRE DEL RESPONSABLE SANITARIO			R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO
TELÉFONO Y FAX		CORREO ELECTRÓNICO	
8B FABRICACIÓN, DISTRIBUCIÓN O ALMACENAMIENTO DE PRODUCTOS IMPORTADOS O NACIONALES:			
NOMBRE DEL FABRICANTE EN EL EXTRANJERO PARA PRODUCTOS DE IMPORTACIÓN (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	LOCALIDAD O EQUIVALENTE	
PAÍS	CÓDIGO POSTAL	ESTADO	
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR (PARA INSUMOS PARA LA SALUD)			R.F.C.
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL (a)	ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO QUE ACONDICIONARÁ O ALMACENARÁ LOS INSUMOS PARA LA SALUD (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA (a)	
NOTA: EN CASO DE SER MÁS DE UN FABRICANTE O DISTRIBUIDOR, REPRODUCIR EL APARTADO 8B EN UNA HOJA ANEXA, CUANTAS VECES SEA NECESARIO			Estado de México
8C IMPORTACIÓN / EXPORTACIÓN / REGISTRO:			
RÉGIMEN DE IMPORTACIÓN: (SÓLO PARA IMPORTACIÓN)		TEMPORAL <input type="checkbox"/>	DEFINITIVA <input type="checkbox"/>
		DEPÓSITO FISCAL <input type="checkbox"/>	
NOMBRE DEL FABRICANTE			R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL PROVEEDOR O DISTRIBUIDOR			R.F.C. (a)
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL DESTINATARIO (a) (b) (c)			R.F.C.
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO (a)	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
NOMBRE DEL FACTURADOR (a)			R.F.C.
CALLE Y NÚMERO	COLONIA O EQUIVALENTE	DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
LOCALIDAD O EQUIVALENTE	CÓDIGO POSTAL	ENTIDAD FEDERATIVA O PAÍS	
PAÍS DE ORIGEN	PAÍS DE PROCEDENCIA		
PAÍS DE DESTINO	ADUANA DE ENTRADA O SALIDA (Especifique cuál una)		

(a) SÓLO CUANDO EL ESTABLECIMIENTO SEA NACIONAL.
 (b) SÓLO PARA INSUMOS PARA LA SALUD.

9 DATOS DE PUBLICIDAD:	
MEDIO PUBLICITARIO	
AGENCIA (Nombre o razón social)	
DOMICILIO DE LA AGENCIA (CALLE, No Y LETRA, COLONIA, LOCALIDAD, C.F., TELÉFONO, CORREO ELECTRÓNICO)	
NÚMERO DE PRODUCTOS O TIPO DE SERVICIO	DURACIÓN O TAMAÑO
NOTA: SE DEBERÁ PRESENTAR UNA SOLICITUD POR CADA PROYECTO Y MEDIO PUBLICITARIO	
10 AUTORIZACIÓN DE TERCEROS:	
NUEVO <input type="checkbox"/>	PRÓRROGA <input type="checkbox"/>
A) LABORATORIO DE PRUEBA	B) PRUEBAS DE INTERCAMBIABILIDAD PARA MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES
ANÁLISIS DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS Y PRODUCTOS DE PERFUMERÍA Y BELLEZA <input type="checkbox"/>	UNIDAD CLÍNICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA REALIZAR ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y/O BIOEQUIVALENCIA <input type="checkbox"/>
ANÁLISIS DE PLAGUICIDAS, FERTILIZANTES Y NUTRIENTES VEGETALES <input type="checkbox"/>	UNIDAD ANALÍTICA PARA ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> OTRO (ESPECIFIQUE)	
C) UNIDADES DE VERIFICACIÓN.	
VERIFICACIÓN DE ESTABLECIMIENTOS <input type="checkbox"/>	OTRO <input type="checkbox"/>
MUESTREO <input type="checkbox"/>	(ESPECIFIQUE)
DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSEDAD DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD. Y ACEPTO QUE LA NOTIFICACIÓN DE ESTE TRÁMITE SE REALICE A TRAVÉS DEL CENTRO INTEGRAL DE SERVICIOS U OFICINAS EN LOS ESTADOS CORRESPONDIENTES AL SISTEMA FEDERAL SANITARIO. (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)	
LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL, ¿ESTÁ DE ACUERDO EN HACERLOS PUBLICOS? SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
NOMBRE Y FIRMA DEL PROPIETARIO, O REPRESENTANTE LEGAL O RESPONSABLE SANITARIO	
PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL SISTEMA DE ATENCIÓN TELEFÓNICA A LA CIUDADANÍA (SACTEL) A LOS TELÉFONOS 2000-2000 EN EL D.F. Y ÁREA METROPOLITANA, DEL INTERIOR DE LA REPÚBLICA SIN COSTO PARA EL USUARIO AL 01-800-112-0584 O DESDE ESTADOS UNIDOS Y CANADÁ AL 1-800-475-2333, O A LOS TELÉFONOS DE LA COFEPRIS EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.	

Fuente: ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los Formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado en el Diario Oficial el día 28 de Enero de 2011.

Anexo III. Formatos de Estados Unidos de América

La misión del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research, CDER por sus siglas en inglés) de la FDA es asegurar que los medicamentos comercializados en Estados Unidos sean seguros y eficaces.

Algunas compañías presentan una Solicitud de Nuevo Fármaco (New Drug Application, NDA por sus siglas en inglés) para introducir un producto nuevo en el mercado de Estados Unidos.

Es responsabilidad de la empresa que desea comercializar un medicamento evaluarlo y presentar evidencia de que es seguro y eficaz. El formato de solicitud de un NDA es el *FDA-356h* y se muestra a continuación:

Next Page Export Data Import Data Recet Form

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION APPLICATION TO MARKET A NEW DRUG, BIOLOGIC, OR AN ANTIBIOTIC DRUG FOR HUMAN USE <i>(Title 21, Code of Federal Regulations, Parts 314 & 601)</i>		Form Approved: OMB No. 0910-0338 Expiration Date: December 31, 2013 See OMB Statement on page 2.
		FOR FDA USE ONLY
		APPLICATION NUMBER
APPLICANT INFORMATION		
NAME OF APPLICANT		DATE OF SUBMISSION
TELEPHONE NO. (include Area Code)		FACSIMILE (FAX) Number (include Area Code)
APPLICANT ADDRESS (Number, Street, City, State, Country, ZIP Code or Mail Code, and U.S. License Number if previously issued):		AUTHORIZED U.S. AGENT NAME & ADDRESS (Number, Street, City, State, ZIP Code, Telephone & FAX Numbers), IF APPLICABLE
PRODUCT DESCRIPTION		
NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATION NUMBER, OR BIOLOGICS LICENSE APPLICATION NUMBER (if previously issued)		
ESTABLISHED NAME (e.g., proper name, USP/USAN name)		PROPRIETARY NAME (trade name) IF ANY
CHEMICAL/BIOCHEMICAL/BLOOD PRODUCT NAME (if any)		CODE NAME (if any)
DOSAGE FORM	STRENGTHS	ROUTE OF ADMINISTRATION
(PROPOSED) INDICATION(S) FOR USE:		
APPLICATION INFORMATION		
APPLICATION TYPE (check one) <input type="checkbox"/> NEW DRUG APPLICATION (CDA, 21 CFR 314.50) <input type="checkbox"/> ABBREVIATED NEW DRUG APPLICATION (ANDA, 21 CFR 314.54) <input type="checkbox"/> BIOLOGICS LICENSE APPLICATION (BLA, 21 CFR Part 601)		
IF AN ANDA, IDENTIFY THE APPROPRIATE TYPE <input type="checkbox"/> 505 (b)(1) <input type="checkbox"/> 505 (b)(2)		
IF AN ANDA, OR 505(b)(2), IDENTIFY THE REFERENCE LISTED DRUG PRODUCT THAT IS THE BASIS FOR THE SUBMISSION		
Name of Drug		Holder of Approved Application
TYPE OF SUBMISSION (check one) <input type="checkbox"/> ORIGINAL APPLICATION <input type="checkbox"/> AMENDMENT TO A PENDING APPLICATION <input type="checkbox"/> RESUBMISSION		
<input type="checkbox"/> PRESUBMISSION <input type="checkbox"/> ANNUAL REPORT <input type="checkbox"/> ESTABLISHMENT DESCRIPTION SUPPLEMENT <input type="checkbox"/> EFFICACY SUPPLEMENT <input type="checkbox"/> LABELING SUPPLEMENT <input type="checkbox"/> CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS SUPPLEMENT <input type="checkbox"/> OTHER		
IF A SUBMISSION OF PARTIAL APPLICATION, PROVIDE LETTER DATE OF AGREEMENT TO PARTIAL SUBMISSION:		
IF A SUPPLEMENT, IDENTIFY THE APPROPRIATE CATEGORY <input type="checkbox"/> CBE <input type="checkbox"/> CBE-30 <input type="checkbox"/> Prior Approval (PA)		
REASON FOR SUBMISSION		
PROPOSED MARKETING STATUS (check one) <input type="checkbox"/> PRESCRIPTION PRODUCT (Rx) <input type="checkbox"/> OVER-THE-COUNTER PRODUCT (OTC)		
NUMBER OF VOLUMES SUBMITTED		THIS APPLICATION IS <input type="checkbox"/> PAPER <input type="checkbox"/> PAPER AND ELECTRONIC <input type="checkbox"/> ELECTRONIC MEDIA
ESTABLISHMENT INFORMATION (Full establishment information should be provided in the body of the application.) Provide locations of all manufacturing, packaging and control sites for drug substance and drug product (continuation sheets may be used if necessary). Include name, address, contact, telephone number, registration number (CRN), DMF number, and manufacturing steps and/or type of testing (e.g., final dosage form, stability testing) conducted at the site. Please indicate whether the site is ready for inspection or, if not, when it will be ready.		
CROSS REFERENCES (List related License Applications, INDs, NDAs, PMAs, 610(k)s, IDEs, BMFs, and DMFs referenced in the current application.)		

Previous Page Next Page

This application contains the following items: (Check all that apply)

<input type="checkbox"/>	1. Index
<input type="checkbox"/>	2. Labeling (check one) <input type="checkbox"/> Draft Labeling <input type="checkbox"/> Final Printed Labeling
<input type="checkbox"/>	3. Summary (21 CFR 314.50 (c))
<input type="checkbox"/>	4. Chemistry section
<input type="checkbox"/>	A. Chemistry, manufacturing, and controls information (e.g., 21 CFR 314.50(d)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	B. Samples (21 CFR 314.50 (e)(1); 21 CFR 601.2 (a)) (Submit only upon FDA's request)
<input type="checkbox"/>	C. Methods validation package (e.g., 21 CFR 314.50(e)(2)(i); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	5. Nonclinical pharmacology and toxicology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	6. Human pharmacokinetics and bioavailability section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(3); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	7. Clinical microbiology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(4))
<input type="checkbox"/>	8. Clinical data section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	9. Safety update report (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	10. Statistical section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(6); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	11. Case report tabulations (e.g., 21 CFR 314.50(f)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	12. Case report forms (e.g., 21 CFR 314.50 (f)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	13. Patent information on any patent that claims the drug (21 U.S.C. 355(b) or (c))
<input type="checkbox"/>	14. A patent certification with respect to any patent that claims the drug (21 U.S.C. 355 (b)(2) or (j)(2)(A))
<input type="checkbox"/>	15. Establishment description (21 CFR Part 600, if applicable)
<input type="checkbox"/>	16. Debarment certification (FD&C Act 305 (k)(1))
<input type="checkbox"/>	17. Field copy certification (21 CFR 314.50 (j)(3))
<input type="checkbox"/>	18. User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397)
<input type="checkbox"/>	19. Financial information (21 CFR Part 54)
<input type="checkbox"/>	20. OTHER (Specify) _____

CERTIFICATION

I agree to update this application with new safety information about the product that may reasonably affect the statement of contraindications, warnings, precautions, or adverse reactions in the draft labeling. I agree to submit safety update reports as provided for by regulation or as requested by FDA. If this application is approved, I agree to comply with all applicable laws and regulations that apply to approved applications, including, but not limited to, the following:

1. Good manufacturing practice regulations in 21 CFR Parts 210, 211 or applicable regulations, Parts 606, and/or 820.
2. Biological establishment standards in 21 CFR Part 600.
3. Labeling regulations in 21 CFR Parts 201, 606, 610, 660, and/or 609.
4. In the case of a prescription drug or biological product, prescription drug advertising regulations in 21 CFR Part 202.
5. Regulations on making changes in application in FD&C Act section 506A, 21 CFR 314.71, 314.72, 314.97, 314.99, and 601.12.
6. Regulations on Reports in 21 CFR 314.60, 314.61, 600.60, and 600.61.
7. Local, state, and Federal environmental impact laws.

If this application applies to a drug product that FDA has proposed for scheduling under the Controlled Substances Act, I agree not to market the product until the Drug Enforcement Administration makes a final scheduling decision.

The data and information in this submission have been reviewed and, to the best of my knowledge, are certified to be true and accurate.

Warning: A willfully false statement is a criminal offense, U.S. Code, title 18, section 1001.

SIGNATURE OF RESPONSIBLE OFFICIAL OR AGENT <input type="text"/>	TYPED NAME AND TITLE <input type="text"/>	DATE <input type="text"/>
--	--	------------------------------

ADDRESS (Street, City, State, and ZIP Code) <input type="text"/>	TELEPHONE NUMBER <input type="text"/>
---	--

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 24 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer 1350 Piccard Drive, Room 400 Rockville, MD 20850	An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.
---	--

Previous Page Next Page

This application contains the following items: (Check all that apply)

<input type="checkbox"/>	1. Index
<input type="checkbox"/>	2. Labeling (check one) <input type="checkbox"/> Draft Labeling <input type="checkbox"/> Final Printed Labeling
<input type="checkbox"/>	3. Summary (21 CFR 314.50 (c))
<input type="checkbox"/>	4. Chemistry section
<input type="checkbox"/>	A. Chemistry, manufacturing, and controls information (e.g., 21 CFR 314.50(d)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	B. Samples (21 CFR 314.50 (e)(1); 21 CFR 601.2 (a)) (Submit only upon FDA's request)
<input type="checkbox"/>	C. Methods validation package (e.g., 21 CFR 314.50(e)(2)(i); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	5. Nonclinical pharmacology and toxicology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	6. Human pharmacokinetics and bioavailability section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(3); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	7. Clinical microbiology section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(4))
<input type="checkbox"/>	8. Clinical data section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	9. Safety update report (e.g., 21 CFR 314.50(d)(5)(vi)(b); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	10. Statistical section (e.g., 21 CFR 314.50(d)(6); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	11. Case report tabulations (e.g., 21 CFR 314.50(f)(1); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	12. Case report forms (e.g., 21 CFR 314.50 (f)(2); 21 CFR 601.2)
<input type="checkbox"/>	13. Patent information on any patent that claims the drug (21 U.S.C. 355(b) or (c))
<input type="checkbox"/>	14. A patent certification with respect to any patent that claims the drug (21 U.S.C. 355 (b)(2) or (j)(2)(A))
<input type="checkbox"/>	15. Establishment description (21 CFR Part 600, if applicable)
<input type="checkbox"/>	16. Debarment certification (FD&C Act 305 (k)(1))
<input type="checkbox"/>	17. Field copy certification (21 CFR 314.50 (i)(3))
<input type="checkbox"/>	18. User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397)
<input type="checkbox"/>	19. Financial information (21 CFR Part 54)
<input type="checkbox"/>	20. OTHER (Specify) _____

CERTIFICATION

I agree to update this application with new safety information about the product that may reasonably affect the statement of contraindications, warnings, precautions, or adverse reactions in the draft labeling. I agree to submit safety update reports as provided for by regulation or as requested by FDA. If this application is approved, I agree to comply with all applicable laws and regulations that apply to approved applications, including, but not limited to, the following:

1. Good manufacturing practice regulations in 21 CFR Parts 210, 211 or applicable regulations, Parts 606, and/or 820.
2. Biological establishment standards in 21 CFR Part 600.
3. Labeling regulations in 21 CFR Parts 201, 606, 610, 660, and/or 609.
4. In the case of a prescription drug or biological product, prescription drug advertising regulations in 21 CFR Part 202.
5. Regulations on making changes in application in FD&C Act section 506A, 21 CFR 314.71, 314.72, 314.97, 314.99, and 601.12.
6. Regulations on Reports in 21 CFR 314.60, 314.61, 600.60, and 600.61.
7. Local, state, and Federal environmental impact laws.

If this application applies to a drug product that FDA has proposed for scheduling under the Controlled Substances Act, I agree not to market the product until the Drug Enforcement Administration makes a final scheduling decision.

The data and information in this submission have been reviewed and, to the best of my knowledge, are certified to be true and accurate.

Warning: A willfully false statement is a criminal offense, U.S. Code, title 18, section 1001.

SIGNATURE OF RESPONSIBLE OFFICIAL OR AGENT <input type="text"/>	TYPED NAME AND TITLE <input type="text"/>	DATE <input type="text"/>
--	--	------------------------------

ADDRESS (Street, City, State, and ZIP Code) <input type="text"/>	TELEPHONE NUMBER <input type="text"/>
---	--

Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 24 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing and reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:

Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of Chief Information Officer 1350 Piccard Drive, Room 400 Rockville, MD 20850	An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.
---	--

Previous Page

CBE-30 "Supplement-Changes Being Effected in 30 Days" supplement submission for certain moderate changes for which FDA receives at least 30 days before the distribution of the product made using the change as provided in 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12.

Prior Approval (PA) "Prior Approval Supplements" supplement submission for a major change for which distribution of the product made using the change cannot occur prior to FDA approval as provided in 21 CFR 314.70 and 21 CFR 601.12.

REASON FOR SUBMISSION This section should contain a brief explanation of the submission, e.g., "manufacturing change from roller bottle to cell factory" or "response to Information Request Letter of 1/9/97" or "Pediatric exclusivity determination request" or "to satisfy a subpart H postmarketing commitment."

NUMBER OF VOLUMES SUBMITTED Please enter the number of volumes, including electronic media, contained in the archival copy of this submission.

This application is

Paper Paper and Electronic Electronic Media

Please check the appropriate box to indicate whether this submission contains only paper, both paper and electronic media, or only electronic media.

ESTABLISHMENT INFORMATION This section should include information on the locations of all manufacturing, packaging, and control sites for both drug substance and drug product. If continuation sheets are used, please indicate where in the submission they may be found. For each site, please include the name, address, telephone number, registration number (Central File Number) Drug Master File (DMF) number, and the name of a contact at the site. The manufacturing steps and/or type of testing (e.g., final dosage form, stability testing) conducted at the site should also be included. Please indicate whether the site is ready for inspection or, if not, when it will be ready. Please note that, when applicable, the complete establishment description is requested under item 15.

CROSS REFERENCES This section should contain a list of all License Applications, Investigational New Drug Applications (INDs), NDAs, Premarket Approval Applications (PMAs), Premarket Notifications (510(k)s), Investigational Device Exemptions (IDEs), Biological Master Files (BMFs), and DMFs that are referenced in the current application.

Items 1 through 20 on page 2 of the form constitute a checklist that should be used to indicate the types of information contained within a particular submission. Please check all that apply. The numbering of the items on the checklist is not intended to specify a particular order for the inclusion of those sections into the submission. The applicant may include sections in any order, but the location of those sections within the submission should be clearly indicated in the Index. It is therefore recommended that particularly for large submissions, the Index immediately follow the Form FDA 356h and, if applicable, the User Fee Cover Sheet (Form FDA 3397).

The CFR references are provided for most items in order to indicate what type of information should be submitted in each section. For further information, the applicant may consult the guidance documents that are available from the Agency.

Signature The form must be signed and dated. Ordinarily only one person should sign the form, i.e., the applicant, or the applicant's attorney, agent, or other authorized official. However, if the person signing the application does not reside or have a place of business within the United States, the application should be countersigned by an attorney, agent, or other authorized official who resides or maintains a place of business within the United States.

Investigadores y patrocinadores presentan la solicitud de investigación de Nuevo Fármaco (Investigational New Drug Application, IND por sus siglas en inglés) ante la FDA, la cual es una autorización para administrar un fármaco en investigación a humanos. El formato de solicitud de una IND es el *FDA 1571* y se muestra a continuación:

Next Page		Export Data		Import Data		Reset Form	
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND) <i>(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)</i>				Form Approved: OMB No. 0910-0014. Expiration Date: May 31, 2009 See OMB Statement on Reverse.			
1. NAME OF SPONSOR <input type="text"/>				2. DATE OF SUBMISSION <input type="text"/>			
3. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code) <input type="text"/>				4. TELEPHONE NUMBER (Include Area Code) <input type="text"/>			
5. NAME(S) OF DRUG (Include all available names: Trade, Generic, Chemical, Code) <input type="text"/>				6. IND NUMBER (If previously assigned) <input type="text"/>			
7. INDICATION(S) (Covered by this submission) <input type="text"/>							
8. PHASE(S) OF CLINICAL INVESTIGATION TO BE CONDUCTED: <input type="checkbox"/> PHASE 1 <input type="checkbox"/> PHASE 2 <input type="checkbox"/> PHASE 3 <input type="checkbox"/> OTHER <input type="text"/> (Specify)							
9. LIST NUMBERS OF ALL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATIONS (21 CFR Part 312), NEW DRUG OR ANTIBIOTIC APPLICATIONS (21 CFR Part 314), DRUG MASTER FILES (21 CFR Part 314.42g), AND PRODUCT LICENSE APPLICATIONS (21 CFR Part 901) REFERRED TO IN THIS APPLICATION. <input type="text"/>							
10. IND submission should be consecutively numbered. The initial IND should be numbered "Serial number: 0000." The next submission (e.g., amendment, report, or correspondence) should be numbered "Serial Number: 0001." Subsequent submissions should be numbered consecutively in the order in which they are submitted.						SERIAL NUMBER <input type="text"/>	
11. THIS SUBMISSION CONTAINS THE FOLLOWING: (Check all that apply)							
<input type="checkbox"/> INITIAL INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION (IND)				<input type="checkbox"/> RESPONSE TO CLINICAL HOLD			
PROTOCOL AMENDMENT(S): <input type="checkbox"/> NEW PROTOCOL <input type="checkbox"/> CHANGE IN PROTOCOL <input type="checkbox"/> NEW INVESTIGATOR		INFORMATION AMENDMENT(S): <input type="checkbox"/> CHEMISTRY/MICROBIOLOGY <input type="checkbox"/> PHARMACOLOGY/TOXICOLOGY <input type="checkbox"/> CLINICAL		IND SAFETY REPORT(S): <input type="checkbox"/> INITIAL WRITTEN REPORT <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP TO A WRITTEN REPORT		<input type="checkbox"/> ANNUAL REPORT <input type="checkbox"/> GENERAL CORRESPONDENCE <input type="checkbox"/> OTHER <input type="text"/> (Specify)	
<input type="checkbox"/> RESPONSE TO FDA REQUEST FOR INFORMATION <input type="checkbox"/> REQUEST FOR REINSTATEMENT OF IND THAT IS WITHDRAWN, INACTIVATED, TERMINATED OR DISCONTINUED							
CHECK ONLY IF APPLICABLE							
JUSTIFICATION STATEMENT MUST BE SUBMITTED WITH APPLICATION FOR ANY CHECKED BELOW. REFER TO THE CITED CFR SECTION FOR FURTHER INFORMATION.							
<input type="checkbox"/> TREATMENT IND 21 CFR 312.35(b)		<input type="checkbox"/> TREATMENT PROTOCOL 21 CFR 312.35(a)		<input type="checkbox"/> CHARGE REQUEST/NOTIFICATION 21 CFR 312.7(d)			
FOR FDA USE ONLY							
CDR/DBIND/DGD RECEIPT STAMP <input type="text"/>		DDR RECEIPT STAMP <input type="text"/>		DIVISION ASSIGNMENT: <input type="text"/>			
				IND NUMBER ASSIGNED: <input type="text"/>			
FORM FDA 1571 (4/06)		PREVIOUS EDITION IS OBSOLETE.		PAGE 1 OF 2			
PSC Media Arts 0011-605-1000 837							

Previous Page					
12. CONTENTS OF APPLICATION					
This application contains the following items: <i>(Check all that apply)</i>					
<input type="checkbox"/> 1. Form FDA 1571 [21 CFR 312.23(a)(1)] <input type="checkbox"/> 2. Table of Contents [21 CFR 312.23(a)(2)] <input type="checkbox"/> 3. Introductory statement [21 CFR 312.23(a)(3)] <input type="checkbox"/> 4. General Investigational plan [21 CFR 312.23(a)(3)] <input type="checkbox"/> 5. Investigator's brochure [21 CFR 312.23(a)(5)] <input type="checkbox"/> 6. Protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)] <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> a. Study protocol(s) [21 CFR 312.23(a)(6)] <input type="checkbox"/> b. Investigator data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572 <input type="checkbox"/> c. Facilities data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572 <input type="checkbox"/> d. Institutional Review Board data [21 CFR 312.23(a)(6)(iii)(b)] or completed Form(s) FDA 1572 <input type="checkbox"/> 7. Chemistry, manufacturing, and control data [21 CFR 312.23(a)(7)] <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Environmental assessment or claim for exclusion [21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(e)] <input type="checkbox"/> 8. Pharmacology and toxicology data [21 CFR 312.23(a)(8)] <input type="checkbox"/> 9. Previous human experience [21 CFR 312.23(a)(9)] <input type="checkbox"/> 10. Additional information [21 CFR 312.23(a)(10)]					
13. IS ANY PART OF THE CLINICAL STUDY TO BE CONDUCTED BY A CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO IF YES, WILL ANY SPONSOR OBLIGATIONS BE TRANSFERRED TO THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO IF YES, ATTACH A STATEMENT CONTAINING THE NAME AND ADDRESS OF THE CONTRACT RESEARCH ORGANIZATION, IDENTIFICATION OF THE CLINICAL STUDY, AND A LISTING OF THE OBLIGATIONS TRANSFERRED.					
14. NAME AND TITLE OF THE PERSON RESPONSIBLE FOR MONITORING THE CONDUCT AND PROGRESS OF THE CLINICAL INVESTIGATIONS <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>					
15. NAME(S) AND TITLE(S) OF THE PERSON(S) RESPONSIBLE FOR REVIEW AND EVALUATION OF INFORMATION RELEVANT TO THE SAFETY OF THE DRUG <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>					
<p>I agree not to begin clinical investigations until 30 days after FDA's receipt of the IND unless I receive earlier notification by FDA that the studies may begin. I also agree not to begin or continue clinical investigations covered by the IND if those studies are placed on clinical hold. I agree that an Institutional Review Board (IRB) that complies with the requirements set forth in 21 CFR Part 56 will be responsible for initial and continuing review and approval of each of the studies in the proposed clinical investigation. I agree to conduct the investigation in accordance with all other applicable regulatory requirements.</p>					
16. NAME OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	17. SIGNATURE OF SPONSOR OR SPONSOR'S AUTHORIZED REPRESENTATIVE <input type="button" value="Sign"/>				
18. ADDRESS (Number, Street, City, State and Zip Code) <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	19. TELEPHONE NUMBER (Include Area Code) <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	20. DATE <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>			
<p>(WARNING: A willfully false statement is a criminal offense. U.S.C. Title 18, Sec. 1001.)</p> <p>Public reporting burden for this collection of information is estimated to average 100 hours per response, including the time for reviewing instructions, searching existing data sources, gathering and maintaining the data needed, and completing reviewing the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this collection of information, including suggestions for reducing this burden to:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Central Document Room 5901-B Amundson Road Beltsville, MD 20705-1286 </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-99) 1401 Rockville Pike Rockville, MD 20852-1448 </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> *An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.* </td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Please DO NOT RETURN this application to this address.</p>			Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Central Document Room 5901-B Amundson Road Beltsville, MD 20705-1286	Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-99) 1401 Rockville Pike Rockville, MD 20852-1448	*An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.*
Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Central Document Room 5901-B Amundson Road Beltsville, MD 20705-1286	Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research (HFM-99) 1401 Rockville Pike Rockville, MD 20852-1448	*An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB control number.*			
FORM FDA 1571 (4/06)	<input type="button" value="Save Data"/> <input type="button" value="Print"/>	PAGE 2 OF 2			

Fuente: página electrónica de la FDA

<http://www.fda.gov/default.htm>