



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“BENEFICIOS DE LA ADHERENCIA DE MÉXICO A ICH”

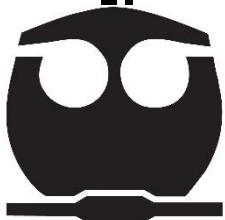
**TRABAJO ESCRITO VIA AMPLIACIÓN Y PROFUNDIZACIÓN DE
CONOCIMIENTOS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

RICARDO CORONA AGUIRRE



CIUDAD DE MEXICO

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: **Profesor:** ALPÍZAR RAMOS MARÍA DEL SOCORRO

VOCAL: **Profesor:** SERRANO SANCHEZ LUIS JOAQUÍN

SECRETARIO: **Profesor:** RENDÓN LARA SAMANTHA KERBERINA

1ER SUPLENTE: **Profesor:** VARGAS NERI JESSICA LILIANA

2° SUPLENTE: **Profesor:** HERNÁNDEZ GARCIA ERNESTINA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Facultad de Química, UNAM.

Ubicación: Av. Universidad # 3000. Colonia UNAM. CP 04510. Cd. Mx.

ASESOR: M. en F. Alpízar Ramos María del Socorro _____

SUSTENTANTE: Corona Aguirre Ricardo _____

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ICH	3
3. ANTECEDENTES EN MÉXICO.....	6
4. PROCESO DE INCORPORACIÓN DE MÉXICO A ICH.....	13
5. BENEFICIOS Y RETOS EN MÉXICO	16
6. CONCLUSIÓN.....	23
7. ANEXO I	25
8. BIBLIOGRAFÍA.....	40

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la regulación de insumos para la salud es establecida por cada país (FDA, EMA, COFEPRIS) generando así sus propias leyes, normas y estándares; sin embargo, en el marco de la globalización existen organizaciones que están buscando la armonización global, dentro de ellas destaca ICH (International Council on Harmonization).

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (también conocido como ICH) actualmente reconocida como una asociación internacional sin fines de lucro bajo la ley de suiza ^[1], tuvo sus inicios en los años 90's por la UE, EE. UU. y Japón, reuniendo a la industria farmacéutica junto con las autoridades regulatorias para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de insumos para la salud (medicamentos y dispositivos médicos) planteando la clara necesidad de uniformizar en lo posible criterios de registro.

El objetivo de esta asociación es asegurar que los insumos para la salud sean seguros, eficaces y de calidad; promoviendo al armonizar la regulación que los procesos sean de mutuo reconocimiento y por ende flexibilizando su comercialización.

Tomando en consideración esto y su presencia por más de 30 años, diferentes naciones han adoptado las guías proporcionadas por este consejo y se van sumando a la incorporación de esta organización (ICH) otros países como Suiza, Canadá, Turquía, China, entre otros.

Por otro lado, México ha participado desde la creación de ICH como observador, y a partir del año 2021 es reconocido oficialmente como miembro de la ICH, siendo el primer país hispanohablante en formar parte de este consejo.

El ser miembro oficial de ICH le permite participar en las sesiones aportando y decidiendo en relación con las guías y directrices propuestas con la finalidad de racionalizar y armonizar los insumos para la salud teniendo como objetivos optimizar o minimizar la necesidad de duplicar las pruebas o ensayos llevados a cabo durante la investigación y desarrollo de nuevos productos farmacéuticos tomando como base tres aspectos: calidad (en medicamentos la calidad se determina por su identidad, pureza, contenido, propiedades químicas, físicas y biológicas, además del manejo y control que influyen en su procesos de fabricación). Seguridad (se entiende que un medicamento es seguro sí los riesgos que tiene para el paciente resultan aceptables en términos de un análisis riesgo-beneficio). Y eficacia (la capacidad de un medicamento para obtener la acción terapéutica buscada en un tiempo y forma determinados).

Al mismo tiempo que se economizan los recursos materiales, animales y humanos; agilizando la autorización de medicamentos para su disponibilidad en el mercado, aumentando así la competitividad de las empresas e impulsando la economía del país.

En el presente trabajo se expondrán los cambios que México está realizando resultado de su adherencia a ICH, así como los retos, beneficios, la importancia de armonizar los distintos requerimientos para el registro de medicamento de uso humano, así como, motivar el cambio y estar a la vanguardia en lo que respecta a la regulación sanitaria de los insumos para la salud.

2. ICH

El Consejo Internacional de Harmonización (ICH) antes llamado Conferencia Internacional de Harmonización surge debido a la necesidad de armonizar aspectos fundamentales en el aseguramiento de la calidad de forma global de los medicamentos. Disminuyendo el riesgo de tragedias ocasionadas por la falta de evaluación en medicamentos, como lo fue el caso de la talidomida en los años 90's, autorizando su venta en Alemania, Canadá, Inglaterra y otros 50 países en 1957 para el tratamiento de náuseas en embarazadas a pesar de que no contaba con suficientes pruebas clínicas ^[2], en los siguientes años se observaron casos del síndrome de focomelia sin saber el causante del mismo, no fue hasta 1961, tras la publicación de la carta de Lenz ^[3] en la cual expone la capacidad teratógena de la talidomida; concluyendo en la retirada del medicamento en el mercado alemán y progresivamente en todo el mundo (1961-1962).

A partir de este acontecimiento se comienza una reforma normativa alrededor del mundo en aras de los consumidores, para minimizar el riesgo de efectos no deseados por medicamentos y comercializar únicamente insumos para la salud que cuenten con seguridad, eficacia y calidad. En consecuencia, la industria farmacéutica que buscaba mercados internacionales requería contar con la regulación de los países en cuestión, debido a los diferentes requerimientos técnicos entre un país y otro; ampliando procedimientos, registros y ensayos clínicos.

Impactando directamente en la salud pública debido a los retrasos de insumos para la salud y el costo elevado de los mismos dejando en claro la necesidad de racionalizar y armonizar las regulaciones entre países con el fin de satisfacer la necesidad pública a través de nuevos tratamientos seguros, eficaces y de calidad.

No fue hasta la década de los 80's en Europa que se demostró la factibilidad de armonización en cuanto a la regulación de productos farmacéuticos dando pauta a discusiones entre Japón, EE. UU. y Europa sobre las posibilidades de armonizar, no obstante, fue en la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladora de Medicamentos (ICDRA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en París, en 1989, donde se materializaron los planes para la armonización de estas regulaciones. Poco después, las entidades regulatorias se reunieron con la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA) para discutir la iniciativa regulatoria y privada (industria) sobre la armonización internacional, creando así ICH. [4]

Dando lugar así a la primera reunión de ICH en abril de 1990, organizada por la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA) en Bruselas, participando por parte de las agencias regulatorias el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) por parte de Japón, la Comisión Europea, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos; en cuanto a la industria farmacéutica colaboró la Asociación Japonesa de Fabricantes Farmacéuticos (JPMA), la Investigación Farmacéutica y Fabricantes de América (PhRMA) y, La Asociación Europea de Libre Comercio (EFTA); por último como observadores se presentaron Swissmedic de Suiza, Health Canada de Canadá, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones Farmacéuticas (IFPMA), en representación de la investigación basada en industria farmacéutica; los primeros dos se convirtieron en miembro permanentes, mientras que los dos restantes en observadores permanentes. [5]

En la primera década tras la fundación de ICH, está se encaminó al desarrollo de directrices enfocadas en calidad, seguridad y eficacia, así mismo, introdujeron una nueva categoría debido a que se desarrollaron temas transversales que no encajan únicamente en una de las categorías mencionadas, obteniendo así directrices multidisciplinarias, tales como la terminología médica ICH (MedDRA), el Documento

Técnico Común (CTD) y el desarrollo de Estándares Electrónicos para la Transferencia de Información Regulatoria (ESTRI), entre otras.

En la segunda y tercera década ICH se centró en la comunicación y difusión, compartiendo las directrices desarrolladas a las regiones que no pertenecen a ICH, asimismo, se facilitó la implementación de las directrices en las regiones pertenecientes a ICH y su mantenimiento dependiente de la tecnología y ciencia.

Actualmente en su cuarta década de actividad y con más de 60 directrices (ver Anexo I), ICH se centró a compartir los beneficios de la armonización más allá de las regiones fundadoras, de ahí que, el 23 de octubre del 2015 bajo la ley suiza se establece oficialmente como una asociación internacional sin fines de lucro, siendo un acto significativo para facilitar su expansión, resultando en una serie de cambios organizacionales tales como: aumentar el alcance internacional; difundir la información generada a un mayor número de partes interesadas, entre otras.

La asociación resultante ha reunido al presente 20 miembros oficiales, 36 observadores y más de 700 expertos quienes trabajan en conjunto para cumplir con la misión establecida en 1990 y que sigue siendo, salvaguardar la salud pública, a través de una mayor armonización en el desarrollo, interpretación y aplicación de lineamientos técnicos y requisitos para el registro de insumos para la salud. ^[4]

3. ANTECEDENTES EN MÉXICO

México cuenta con un conjunto de disposiciones, leyes, reglamentos y acuerdos, los cuales tienen como objetivo establecer los principios, bases y procedimientos para proteger y garantizar los derechos humanos en todos los ámbitos como es la seguridad y salud en el trabajo, movilidad (tránsito), educación, salud, entre otras. Para este último punto la regulación actual se ha desarrollado de tal manera que no solo busca incrementar la calidad de vida de la población, sino que busca prevenir posibles riesgos y la manera de evitarlos.

Cabe considerar por otra parte que, en materia de salud, México cuenta con un Sistema Nacional de Salud (SNS), el cual tiene como objetivo armonizar los programas de servicios de salud que realiza el Gobierno Federal bajo la coordinación de la Secretaría de Salud y las entidades de salud privadas. Llevando a cabo un acuerdo entre instituciones con el fin de garantizar el derecho a la protección de la salud a la población mexicana. ^[6]

Dentro de este marco normativo nos enfocaremos en la regulación sanitaria de insumos para la salud, entiéndase por insumos para la salud todo aquel medicamento, dispositivo médico, mezcla estéril medicamentosa y nutricional, hemoderivado, vacuna, gas tecnológico y biotecnológico. Siendo productos que diariamente están en contacto con la población y por ende requieren de una regulación centrada en ellos con el objetivo de evitar riesgos o daños a la salud, distribuyendo únicamente insumos que aseguren calidad, seguridad y eficacia.



Figura 1. Pirámide Kelsen en materia de Regulación Sanitaria en México.

La figura 1. Representa el marco legal en materia de Regulación Sanitaria a través de una pirámide, categorizando las diferentes normas, leyes y reglamentos ubicándose de una forma en que sea fácil distinguir cual predomina sobre las demás. El presente ordenamiento jurídico se realiza a partir del artículo 133 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos.

“Esta Constitución, las leyes del Congreso de la Unión que emanen de ella y todos los tratados que estén de acuerdo con la misma, celebrados y que se celebren por el presidente de la República, con aprobación del Senado, serán la Ley Suprema de toda la Unión. Los jueces de cada entidad federativa se arreglarán a dicha Constitución, leyes y tratados, a pesar de las disposiciones en contrario que pueda haber en las Constituciones o leyes de las entidades federativas.” [7]

En la cima de la pirámide se encuentra la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos (CPEUM) siendo el máximo instrumento jurídico de nuestro país (México) el cual fundamenta las leyes mexicanas y a su vez da pauta al marco legal

Sanitario Mexicano. Seguido a la constitución se encuentran los tratados internacionales, considerados como un acuerdo por escrito entre el gobierno de los Estados Unidos Mexicanos y uno o varios sujetos de derecho internacional público mediante el cual los Estados Unidos Mexicanos asumen compromisos. [8]

En tercera instancia se encuentran las leyes generales y federales que son emanadas de la CPEUM y derivan de un proceso legislativo, a continuación, están los reglamentos siendo disposiciones legales que derivan de leyes generales y federales.

En el quinto nivel se encuentran Normas Oficiales Mexicanas siendo regulaciones técnicas de observancia obligatoria expedidas por las dependencias competentes en la cual contiene especificaciones o características aplicables que deben cumplir bienes, productos, procesos o servicios que se comercializan y se consumen en el país; así mismo, también considera la terminología, el marcado o etiquetado y de información. Al mismo nivel tenemos la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos (FEUM) siendo un documento legal instituido por la Ley General de Salud y el cual contiene métodos generales de análisis, requisitos sobre identidad, pureza y calidad en fármacos, aditivos, medicamentos y productos biológicos y la cual se estructurará a partir de la NOM-001-SSA1-2020 Que instituye la estructura de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos y sus suplementos y el procedimiento para su revisión, actualización, edición y difusión.

En la siguiente posición se ubican las Normas Mexicanas las cuales se utilizan como un instrumento de referencia para determinar la calidad de los productos y servicios con el objetivo de proteger y orientar a los consumidores. [9]

Finalmente, en cuanto a otras disposiciones nos encontramos con decretos, acuerdos, circulares y formatos, lineamientos, criterios, metodologías, instructivos, directivas, reglas, manuales considerados como actos administrativos.

A continuación, se describen algunas de estas leyes, reglamentos, así como normas oficiales mexicanas que han desempeñado un papel importante en la adherencia a ICH, ya que se encauzan a producir y comercializar insumos para la salud que garanticen calidad, seguridad y eficacia.

El Artículo 4to. Párrafo 3 de la CPEUM nos indica que toda persona tiene derecho a la protección de la salud, por consecuencia, definirán las leyes necesarias para el acceso a los servicios de salud. Generando así el marco legal para la regulación sanitaria en México. Muestra de esto, nos encontramos con la Ley General de Salud, el reglamento de insumos para la salud, reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, entre otros.

Es importante subrayar de la Ley General de Salud el artículo 17 bis puesto que introduce a la agencia reguladora en insumos para la salud de México, indicando en dicho artículo que la Secretaría de Salud tiene la facultad de delegar actividades de regulación, control y fomento sanitario a un órgano desconcentrado introduciendo así a COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), dicha comisión es fundada el 5 de Julio de 2001 y la cual tiene como principales facultades: evaluar riesgos a la salud, ejercer el control y vigilancia sanitarios, participar en la prevención y control de enfermedades, especialmente cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los productos, actividades o establecimientos materia de su competencia, así como elaborar y expedir normas oficiales mexicanas, entre otras. Su trabajo continuo ha merecido el reconocimiento de instancias internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).^[10]

Ahora bien, COFEPRIS como autoridad reguladora ha desarrollado un papel importante en la regulación de insumos para la salud en conjunto con la Secretaría de Salud y otras instituciones, tal como, la Universidad Nacional Autónoma de México (Facultad de Química), el Instituto Politécnico Nacional, el Consejo de Salubridad General, Instituto Mexicano del Seguro Social, entre otras; han

desarrollado normas oficiales mexicanas (NOM) de carácter obligatorio que abarcan desde la producción, comercialización, importación, exportación y publicidad de dichos insumos con el fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia.

En este grupo de normas destacan las siguientes:

1.-NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos. Que establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación. ^[11]

2.-NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Especifica los requisitos que debe contener el etiquetado de medicamentos y remedios herbolarios que se comercializan o suministran en México, sus instructivos y el etiquetado de las muestras médicas de los mismos. ^[12]

3.-NOM-164-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos. Establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos comercializados en el país o para fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica. ^[13]

4.-NOM-241-SSA1-2021, Buenas Prácticas de Fabricación de Dispositivos Médicos. Establece los requisitos mínimos para los procesos de diseño, desarrollo, fabricación, almacenamiento y distribución de dispositivos médicos, con base en su nivel de riesgo; con la finalidad de asegurar que éstos cumplan consistentemente con los requerimientos de calidad, seguridad y funcionalidad para ser utilizados por el consumidor final o paciente. ^[14]

5.-NOM-257-SSA1-2014, En Materia de Medicamentos Biotecnológicos. Especifica las directrices generales de operación para su evaluación, los criterios para su regulación sanitaria, las especificaciones generales, así como las especificaciones para ser reconocidos como medicamentos biotecnológicos. ^[15]

6.-NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Definiendo los criterios administrativos, éticos y normativos mínimos que se deben cumplir al solicitar la autorización de proyectos o protocolos de investigación para el estudio de insumos para la salud nuevos, conocidos o de seguimiento. ^[16]

7.-NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de Fármacos y Medicamentos. Establece las especificaciones y los requisitos de los estudios de estabilidad, su diseño y ejecución, que deben de efectuarse a los fármacos, medicamentos, así como a los remedios herbolarios para uso humano, que se comercialicen en territorio nacional, así como aquellos medicamentos con fines de investigación. ^[17]

8.-NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Define los requisitos que deben llevar a cabo los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad, así como, los requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. ^[18]

9.-NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia ^[19],

10.-NOM-240-SSA1-2012, Instalación y Operación de la Tecnovigilancia; entre otras. ^[20]

Éstas últimas enfocadas en la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos en seres humanos. Establecen los lineamientos para la instalación y operación de su vigilancia en México.

Estas normas, leyes, reglamentos y demás disposiciones han encaminado a México a una mayor competitividad en comparación a países que no tienen un sistema regulatorio definido, a la par que se le ha dado reconocimiento internacional, por esta razón, México ha logrado concretar 14 tratados de libre comercio con más de 50 países además de obtener una certificación ante la Organización Panamericana de la Salud (OPS), reconocimiento en Vacunas y Medicamentos ante la OMS y uno de los más recientes, aconteciendo el 01 de enero de 2018 donde COFEPRIS inicia su participación formal como miembro pleno del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S). ^{[21][22][23][24]}

4. PROCESO DE INCORPORACIÓN DE MÉXICO A ICH

El proceso de adherencia de México a ICH como miembro no ha sido nada sencillo muestra de ello fue el primer intento en 2017 sin éxito, no obstante, el 17 de noviembre de 2021 México logra convertirse en el primer país hispanohablante miembro de ICH ^[25] cumpliendo cabalmente con los criterios de elegibilidad requeridos ^[26], los cuales se describirán a continuación.

El primer paso para ser miembro de ICH es ser reconocido como observador a través de la participación en las reuniones organizadas por la Asamblea de ICH en conjunto con el Comité de Gestión de MedDRA y la colaboración en los grupos de trabajo técnicos de ICH. Dichas actividades deben realizar durante dos (2) años consecutivos y en al menos tres (3) reuniones, manifestando la perseverancia y el compromiso de la parte interesada. Así pues, México fue aceptado como observador el día 27 de junio de 2016, siendo la Mtra. Miriam Jackeline Loera quien es la actual directora de Asuntos Internacionales de COFEPRIS y el Dr. Alejandro Ernesto Svarch Pérez Comisionado Federal para COFEPRIS los encargados de establecer la comunicación entre ICH y nuestro país (México).

Como segundo requisito para la adhesión como miembro se requiere de tener un marco regulatorio sólido ya implementado dentro de la legislación vigente, en este criterio COFEPRIS en armonía con la Secretaría de Salud y otras instituciones se han encargado de generar un marco legislativo lo bastante robusto y amplio para ser considerado por ICH, tal es el caso, que se cuenta con la Ley General de Salud, los reglamentos en materia de salud y normas oficiales mexicanas (RIS).

Además de que se requiere contar con un proceso de autorización en insumos para la salud, es decir, garantizar que se cuente con criterios de calidad, seguridad y eficacia para liberar productos nuevos o existentes a la venta, en este punto COFEPRIS cumple por medio de la expedición del registro sanitario (Artículo 222 de la Ley General de Salud), con vigencia de 5 años en México; dicha información

comprende principios activos, excipientes y productos finales. Debe señalarse que el procedimiento para validar la información con el fin de obtener el registro sanitario en México es tan meticuloso y riguroso que cualquier modificación debe ser notificada y aprobada.

A continuación, ICH pide a la autoridad regulatoria que tenga implementada las directrices ICH Q1: Guías de Estabilidad, ICH Q7: Buenas Prácticas de Fabricación y E6: Buenas Prácticas Clínicas. Esto no significa necesariamente crear una nueva legislación o norma para cumplir sino también alinear la normativa vigente con el fin de lograr la armonización. Hablando propiamente de México se han modificado dos Normas Oficiales Mexicanas y está en proceso de formación una nueva para el cumplimiento de este criterio.

La directriz ICH Q1 se alineó con la NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Proporcionando evidencia documentada de cómo la calidad de un fármaco o un medicamento varía con el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como: temperatura, humedad o luz. Permitiendo establecer las condiciones de almacenamiento, periodos de reanálisis y vida útil.

De igual forma, la directriz ICH Q7 con la NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos. Estableciendo los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación.

Por último, con relación a la directriz ICH E6: Buenas Prácticas Clínicas, COFEPRIS se encuentra en proceso de implementación debido que aunque se cuenta con la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos se encuentra enfocada en aspectos jurídicos y por lo tanto no cumple con lo requerido por ICH la cual abarca desde principios de calidad, éticos y científicos que deben

cumplirse en el diseño hasta su realización y registro. No obstante, por el avance que demostró COFEPRIS, el compromiso y la participación, ICH aceptó la solicitud de México – COFEPRIS como miembro oficial confiando en que se cumplirá con lo requerido y más, entendiendo que el proceso de modificación, actualización y/o elaboración de una nueva legislación lleva tiempo pero que entregará resultados y evidencias con el fin de mantener su suscripción y la cual beneficiará en varios aspectos a México.

5. BENEFICIOS Y RETOS EN MÉXICO

Después de detallar el proceso de adhesión de México a ICH y conociendo los criterios que se requieren para ser miembro, habría que preguntarse ¿Por qué pertenecer a ICH?, en este capítulo se mencionará la importancia de obtener la membresía a ICH, así como, un enfoque principal a México centrándose en los beneficios, retos y expectativas que se han derivado de la adherencia a ICH.

Como se mencionaba anteriormente, ICH se ha convertido en la plataforma internacional donde el objetivo es armonizar estándares para contribuir en la mejora de la salud pública, reuniéndose agentes reguladores, industria farmacéutica, academia y otros participantes alrededor del mundo, sin embargo, como organización de alto nivel busca incluir únicamente a quienes aporten un valor agregado, por esta razón el proceso de adherencia a ICH es rigurosa y selectiva. El ser miembro de ICH retribuye a los seleccionados con valor y ventajas sobre los que no están incorporados dentro de la asamblea. [28]

Muestra de ello es el reconocimiento y la integridad que se le da al miembro de la Asociación ICH por el compromiso de la autoridad regulatoria e industria farmacéutica a alinearse con los más estrictos estándares globales para la calidad, seguridad y eficacia de los insumos para la salud, utilizando las pautas de ICH que se han elaborado a lo largo de más de 30 años y que por consiguiente han ganado reconocimiento y se aplican cada vez más en todo el mundo.

Por otro lado, permite la participación, opinión y toma de decisiones en la Asamblea de ICH, como lo es el participar en la creación o propuesta de nuevos temas para la armonización, así como nominar expertos técnicos que puedan contribuir a las actividades de armonización actuales, asimismo tienen derecho a votar sobre la aprobación de borradores de las directrices de ICH y la adopción de las directrices finales.

Aunado a esto a todos los miembros se les permite su opinión en las decisiones operativas de ICH, es decir, la aprobación de nuevos miembros, observadores, presupuesto anual y cuotas de membresía. Considerando así la voz de cada uno de los miembros y quienes tienen la posibilidad de ser elegidos para el Comité de Gestión de ICH.

Por su parte ICH comparte actualizaciones periódicas a los miembros, así como futuras reuniones u otras actividades relacionadas, además de la información disponible en el sitio web público de ICH como lo son las guías en materia de calidad, seguridad, eficacia y multidisciplinarias, materiales de capacitación sobre las mismas guías, noticias de interés y demás.

Por su parte los países que adoptan las guías elaboradas en ICH y que forman parte del gremio obtienen beneficios adicionales fuera del consejo, los cuales se reflejaron visiblemente tras la emergencia sanitaria suscitada por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) [29] evidenciándose no sólo en México sino en todo el mundo, captando la atención de más países y demostrando los privilegios otorgados al homologar criterios técnicos en cuanto a insumos para la salud.

Uno de los principales beneficios a considerar es el ágil acceso a insumos para la salud por ejemplo medicamentos y vacunas para la población, de hecho, la vacuna contra el Covid-19 desarrollada por Pfizer y BioNtech tardó menos de un año para su aprobación, distribución y comercialización salvaguardando a la población global sin comprometer la calidad, seguridad y eficacia.

Influyendo en el punto anterior, el incremento y mejora de las capacidades técnicas, operativas y regulatorias; agilizó los trámites administrativos, simplificó los formatos para su autorización y facilitó la comunicación entre el regulador y regulado, aumentando la sinergia entre estas. Impactando directamente a la industria farmacéutica evitando la duplicación de estudios clínicos para la aprobación de los insumos para la salud en países externos que cuentan con la membresía ICH,

reduciendo el uso de recursos materiales y biológicos, traduciéndose, en un aumento de las ganancias.

Ahora bien, centrándonos en México (COFEPRIS), tras la adherencia a ICH como miembro oficial podemos destacar el prestigio otorgado a la entidad reguladora así como en sus procesos, un ejemplo de esto es el reconocimiento por parte de la OMS la cual aseveró que “COFEPRIS es considerada una autoridad reguladora de alto nivel de exigencia” [25], la cual se podría interpretar como una autoridad regulatoria estricta, en el aspecto de que se llevan a cabo las mismas prácticas regulatorias que en los países de primer mundo como lo es Estados Unidos, Japón y la Unión Europea, las cuales no son sencillas de implementar debido a que conlleva tiempo, recursos y un nivel de competencia superior al promedio.

Considerando el párrafo anterior, México fortaleció sus relaciones externas a través de la cooperación entre las Autoridades Regulatoras miembros de ICH, aumentando el vínculo entre ellos y proporcionando una base sólida para el desarrollo de cooperación, como en el intercambio de información, capacitación y prácticas de confianza, aplicando así el término acuñado por la OMS “*Reliance*” [30] el cual se da como resultado de un proceso de armonización en donde se alinean la normatividad local con los estándares o requerimientos internacionales garantizando que un mismo producto (insumo para la salud) sea regulado de la misma manera, mediante requisitos regulatorios similares pero en diferentes países evitando la duplicación de esfuerzos, optimizando recursos, reduciendo costos y tiempos de gestión.

Por su parte, uno de los beneficios que a su vez traerá consigo varios retos, es la creación, actualización y seguimiento normativo en cuanto a ensayos clínicos, ya que se contaba únicamente con una norma para este rubro (NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos) y la cual no ha sido actualizada desde el año 2013, aun cuando las revisiones normativas deben realizarse cada 5 años. Evidenciando el

retraso normativo que presenta México en esta área la cual se encuentra en constantes cambios debido a la globalización, complejidad y tecnología actual. Teniendo en cuenta lo anterior COFEPRIS se comprometió a modernizarse de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas propuestas por ICH así como la supervisión de los ensayos clínicos, la protección de los sujetos participantes, la calidad de los datos obtenidos y la seguridad de los insumos para la salud previo a su comercialización, para tal efecto, el personal dentro de COFEPRIS está recibiendo capacitación de alta calidad, al mismo tiempo, que se mejora el proceso de toma de decisiones sustentadas en evidencia científica para probar un producto farmacéutico, finalmente dando así el primer paso para el cambio normativo que hacía falta en México.

Lo recién expuesto sin duda ha contribuido al fortalecimiento de la competitividad del sector farmacéutico, el cual se traduce en un mayor flujo de inversión extranjera impactando directamente en el Producto Interno Bruto de México, es decir, México al demostrar que es un país competitivo motivara a inversores a confiar en el país demostrando dicha confianza por medio de inversiones, creando trabajos formales y los cuales a su vez generan ingresos y prestaciones sociales a la población, impactando directamente en la capacidad de adquisición y ahorro concluyendo en la mejora económica de la sociedad en general. [31]

Sobre la misma línea y concluyendo con los beneficios de la membresía para la población se deben destacar los siguientes, reiterando entre ellos la introducción oportuna de insumos para la salud innovadores, genéricos y biotecnológicos aumentando su disponibilidad en el mercado al reducir su escasez, disminuyendo costos y ampliando la variedad de insumos para la salud para el tratamiento de distintas enfermedades, también se obtiene el acceso a innovación de tecnología en el desarrollo y fabricación de insumos para la salud a causa de la colaboración internacional y por último un elemento importante para ciertos grupos sociales (grupos defensores de animales) en México, es el de minimizar las pruebas en seres vivos (animales), a partir de métodos *in vitro* incluyendo pruebas con células y

tejidos humanos o métodos *in silico* con técnicas avanzadas de modelado informático.

Si bien es cierto que la reciente adherencia de México a ICH trajo consigo muchos beneficios reflejados de manera nacional e internacional, hay que tener en cuenta de igual manera los retos o dicho de otra manera los próximos pasos que implica esta membresía a México, presentado el requerimiento por parte de la autoridad regulatoria (COFEPRIS) y la industria farmacéutica.

Por parte de la Autoridad Regulatoria, se requiere de innovación y optimización, en cuanto a los procesos regulatorios a la vez que se homologan los criterios técnicos regulatorios para la autorización de insumos para la salud. Priorizando la atención al ámbito de investigación en el cual se requiere mayor armonización sobre la gestión de riesgos con el fin de mejorar la eficiencia comercial y garantizar el acceso oportuno a nuevos productos farmacéuticos.

Ahora bien, el ser miembro de ICH compromete al integrante a alinearse por completo a las directrices generadas en un periodo de tiempo específico tomando en consideración la importancia y complejidad de estas, tal como se observa en la Figura 2. Hasta el presente México – COFEPRIS ha implementado las guías Q1A-Q1E por medio de la NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Q7 con NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos y las guías E2A, E2B, E2C, E2D, E2E mediante la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Quedando aún varias guías por implementar, no obstante, se requiere especial atención en la guía ICH E6 (Buena Prácticas Clínicas) siendo uno de los retos más notables debido al atraso normativo por parte de México, requiriendo acciones correctivas a corto plazo. La decisión por parte de COFEPRIS para alinear la regulación con esta guía es la elaboración de una Norma Oficial Mexicana.

[31][32][33][34]

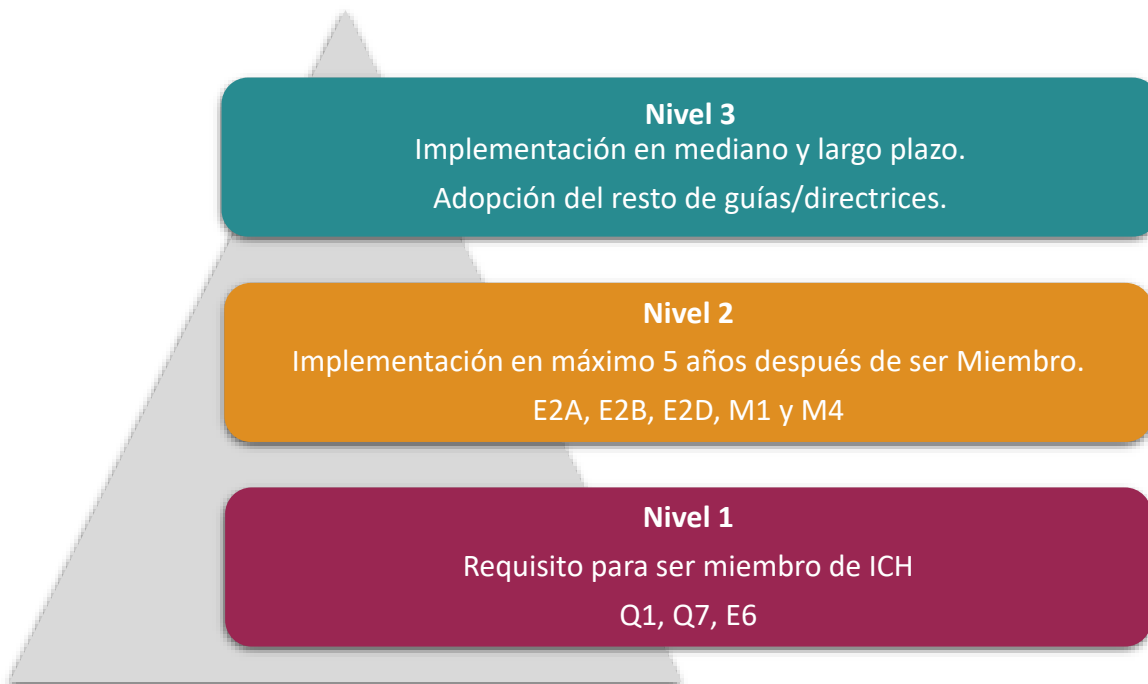


Figura 2. Niveles propuestos por ICH para miembros oficiales. [33]

En cuanto a la industria farmacéutica los principales retos a considerar será la adopción de los cambios generados por la autoridad regulatoria tras la implementación de las guías ICH en el marco normativo, requiriendo de una mayor comunicación entre el regulador y regulado, requiriendo de programas o canales informativos para el completo entendimiento, así como, su correcta aplicación.

En contraste con lo anterior el recurso humano deberá aumentar sus conocimientos para desempeñar los cambios que traerán las guías ICH a los distintos procesos involucrados en la industria farmacéutica, traducándose a la impartición de capacitaciones especializadas para el desarrollo de recurso humano competente, en particular se podría adoptar la manera en que ICH forma grupos de expertos los cuales trabajan para dar su opinión y generación de guías sobre temas relevantes y novedosos en la industria farmacéutica, así mismo, México podría capacitar a grupos expertos en materia para impartir dichas capacitaciones periódicas y accesible con el fin de lograr la adherencia de manera eficiente.

Por último, las guías ICH traerán consigo cambios en aspectos técnicos abarcando tanto el diseño de las instalaciones como los diferentes procesos llevados a cabo para la manufactura y comercialización de insumos para la salud, muestra de ello, es la necesidad de innovación en cuanto a maquinaria y equipos, calibración y verificación de los mismos,, así como, calificar al personal y validar las distintas áreas operativas, también pretendiendo una reestructuración en cuanto a las instalaciones con el fin de alinearse a los estándares establecidos por ICH.[32]

En otras palabras, se requerirá de una inversión a corto y largo plazo para los cambios venideros abarcando principalmente al personal, las instalaciones y los distintos procesos involucrados, sin olvidar, que la inversión inicial no se comparará a los beneficios económicos generados por la adopción de las guías se esperan sean mayores, aumentando la competitividad de México y cerrando mejores proyectos a futuro.

6. CONCLUSIÓN

Para concluir se reconoce el logro por parte de COFEPRIS (México) al catalogarse como el primer país hispanohablante con membresía al Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano, mejor conocida como ICH.

Contando con un avance total del 6.4% en cuanto a las directrices que se han generado para la armonización normativa de insumos para la salud siendo más que suficientes para la integración oficial a ICH, ya que, se reconocen los esfuerzos y el tiempo que se debe dedicar para el cambio en la normativa de un país. Siendo un logro conjunto entre la industria farmacéutica y la agencia reguladora (COFEPRIS).

Visto desde otra perspectiva, México se ha alineado con 4 guías de un total de 62, siendo estas: la guía Q1 (Estabilidad de insumos para la salud) mediante la NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Q7 (Buenas Prácticas de Manufactura) con la NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos, E2 (Farmacovigilancia) por medio de la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, M1 (Terminología MedDRA) igualmente con la NOM-220-SSA1-2016, complementándolo con "e-Reporting Industria: Manual de uso", por su parte, actualmente está en proceso la alineación con la guía E6 (Buenas Prácticas Clínicas). Ahora bien aunque aún faltan 58 guías por implementar, las guías implementadas hasta el momento han desarrollado grandes beneficios en el corto periodo de tiempo que se lleva tras su aplicación, por supuesto, también origina retos, pero siendo objetivos los beneficios son mayores a los retos y se espera que conforme México avance con la alineación de las restantes directrices surjan nuevos beneficios, sin olvidar que el objetivo principal de obtener y mantener dicha membresía es promover la salud pública por medio de nuevas tecnologías y la introducción de nuevos medicamentos.

Para finalizar, la incorporación de México a ICH servirá de ejemplo a países que incluso no cuenten con un sistema de regulación sanitario y puedan iniciar con la implementación de uno, reiterando que las directrices propuestas por ICH son de libre acceso, por lo cual, cualquier país dispuesto a un cambio lo puede llevar a cabo. Ya que, si bien no es una autoridad regulatoria, por su estructura funge como base para el desarrollo de requisitos técnicos armonizados enfocados en los insumos para la salud de uso humano.

7. ANEXO I

A continuación, se mostrará en forma de tabla las directrices desarrolladas hasta el momento por ICH en lo que se refiere a calidad, seguridad y eficacia, incluyendo de igual manera las directrices multidisciplinarias, junto con su propósito y/o función convergiendo todas en un mismo objetivo la armonización mundial del desarrollo, registro y comercialización de insumos para la salud.

Tabla 1. Directrices de Calidad ^[35]

Directriz	Función / Propósito
Estabilidad (Q1A – Q1F)	Brinda recomendaciones sobre protocolos de estabilidad considerando temperatura, humedad y duración de la prueba para Zonas Climáticas I, II, III, IV. Así como pruebas de fotoestabilidad, prueba de estabilidad en nuevas formas de dosificación y la evaluación de datos obtenidos.
Validación Analítica (Q2)	Brinda un marco general para los principios de validación de procedimientos analíticos aplicables a productos farmacéuticos y biotecnológicos, también, proporciona los principios relacionados con la descripción del proceso de desarrollo de procedimientos analíticos mejorando la comunicación regulatoria entre la industria y los reguladores.
Impurezas (Q3A – Q3E)	Este bloque de directrices aborda los aspectos químicos y de seguridad de las impurezas incluida la lista de impurezas en las especificaciones y define los umbrales para la notificación, identificación y calificación. Englobando a los nuevos fármacos, nuevos productos farmacéuticos y biológicos, disolventes residuales e impurezas elementales.

Farmacopeas (Q4A – Q4B)	Por medio de un grupo de discusión en farmacopeas se busca la armonización entre las principales farmacopeas generando textos farmacopéicas seleccionados que faciliten su reconocimiento por parte de las diferentes autoridades reguladoras para su uso como intercambiables en las regiones ICH con el fin de evitar pruebas repetitivas por parte de la industria.
Calidad de Productos Biotecnológicos (Q5A – Q5B)	Proporciona un marco general para las pruebas de virus, experimentos para la evaluación de la eliminación viral y un enfoque recomendado para el diseño de pruebas virales y estudios de eliminación viral, asimismo, pretende describir los tipos de información que se consideran valiosos para evaluar la estructura de la construcción de expresión utilizada para producir proteínas derivadas de ADN recombinante.
Especificaciones (Q6A – Q6B)	Brinda orientación sobre el establecimiento y la justificación de los criterios de aceptación y la selección de procedimientos de prueba para nuevas sustancias farmacéuticas de origen químico sintético, nuevos productos farmacéuticos y productos biotecnológicos/biológicos.
Buenas Prácticas de Manufactura (Q7)	Proporciona orientación sobre las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos (API) bajo un sistema adecuado para gestionar la calidad. También tiene como objetivo ayudar a garantizar que los API cumplan con los requisitos de calidad y pureza que pretenden o supuestamente poseen.
Desarrollo Farmacéutico (Q8)	Brinda la oportunidad de presentar el conocimiento adquirido a través de la aplicación de enfoques científicos y gestión de riesgos de calidad para el desarrollo de un producto y su proceso de fabricación, proporcionando una

	comprensión integral del producto y el proceso de fabricación.
Gestión de riesgos de calidad (Q9)	Orienta sobre los principios y ejemplos de herramientas para la gestión de riesgos de calidad que se pueden aplicar a diferentes aspectos de la calidad farmacéutica.
Sistema de Calidad Farmacéutica (Q10)	Presenta un modelo para un sistema de calidad farmacéutica que se puede implementar a lo largo de las diferentes etapas del ciclo de vida de un producto y que toma como base los requisitos Good Manufacturing Practice (GMP). Demuestra el apoyo de la industria y las autoridades reguladoras a un sistema de calidad farmacéutica efectivo para mejorar la calidad y disponibilidad de medicamentos. Facilita la innovación y la mejora continua y fortalecer el vínculo entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación.
Desarrollo y Fabricación de Sustancias Farmacéuticas (Q11)	Describe el camino para desarrollar y comprender el proceso de fabricación del principio activo y también brinda orientación sobre qué información debe proporcionarse al Documento técnico común (CTD), abordando aspectos del desarrollo y la fabricación que pertenecen a la sustancia farmacéutica, incluidos los pasos para reducir las impurezas.
Gestión del ciclo de vida (Q12)	Presta un marco que facilita la gestión de los cambios de química, fabricación y controles posteriores a la aprobación de una manera más predecible y eficiente a lo largo del ciclo de vida del producto. Promoviendo la innovación y la mejora continua en el sector biofarmacéutico y fortaleciendo la garantía de calidad y el suministro confiable del producto, incluida la planificación proactiva en la cadena de suministro.

Fabricación continua de sustancias y productos farmacéuticos (Q13)	Esclarece los conceptos de fabricación continua, describe enfoques científicos y presenta consideraciones reglamentarias específicas para el desarrollo, la implementación y el funcionamiento de la fabricación continua de sustancias y productos farmacéuticos.
Desarrollo de procedimientos analíticos (Q14)	Esta guía está destinada a complementar la Validación ICH Q2 de Procedimientos Analíticos. Describiendo enfoques basados en la ciencia y el riesgo para desarrollar y mantener procedimientos analíticos adecuados para la evaluación de la calidad de las sustancias y los productos farmacéuticos. Proporciona una mejor garantía del desempeño del procedimiento, así como, utilizar de base para la estrategia de control de procedimientos analíticos y brindando una oportunidad para enfoques regulatorios más eficientes en cuanto a los cambios relacionados posteriores a la aprobación.

Tabla 2. Directrices de Seguridad ^[36]

Directriz	Función / propósito
Estudios de carcinogenicidad (S1A – S1C)	Establece las condiciones bajo las cuales se deben realizar los estudios de carcinogenicidad evitando el uso innecesario de animales en las pruebas y brinda coherencia en las evaluaciones regulatorias mundiales de las aplicaciones.
Estudios de genotoxicidad (S2)	Describe estándares acordados internacionalmente para pruebas de seguimiento e interpretación de resultados positivos in vitro e in vivo en la batería estándar de toxicología genética, incluida la evaluación de hallazgos no relevantes. Destinada a aplicarse solo a los productos que

	se están desarrollando como productos farmacéuticos para humanos con el objetivo final de mejorar la caracterización del riesgo de efectos cancerígenos que tienen su base en cambios en el material genético.
Toxicocinética y Farmacocinética (S3A – S3B)	Brindan orientación sobre el desarrollo de estrategias en pruebas toxicocinética y destaca la necesidad de integrar la farmacocinética en las pruebas de toxicidad, para ayudar en la interpretación de los hallazgos toxicológicos, aunado a esto, proponen orientación para estudios de distribución tisular de dosis repetidas.
Prueba de toxicidad (S4)	Establece las consideraciones que se aplican a las pruebas de toxicidad crónica en roedores y no roedores como parte de la evaluación de seguridad de un medicamento exceptuando los biotecnológicos.
Toxicología reproductiva (S5)	Recomendación de estándares internacionales para la evaluación de las pruebas no clínicas (DART) que respaldan los ensayos clínicos y la autorización de comercialización. Describe posibles estrategias y diseños de estudio para complementar los datos disponibles con el fin de identificar, evaluar y transmitir el riesgo.
Productos Biotecnológicos (S6)	Presenta los requisitos de las pruebas de seguridad preclínicas para productos biotecnológicos. Aborda el uso de modelos animales, la determinación de cuándo se deben realizar ensayos de genotoxicidad y estudios de carcinogenicidad, y el impacto de la formación de anticuerpos en la duración de los estudios de toxicología.
Estudios de Farmacología (S7A – S7B)	Proporciona los principios generales y recomendaciones para los estudios de farmacología de seguridad. Aplicándola generalmente en nuevas entidades químicas y productos derivados de la biotecnología para uso humano.

Estudios de inmunotoxicología (S8)	Propone recomendaciones sobre enfoques de pruebas no clínicas para identificar compuestos que tienen el potencial de ser inmunotóxicos, y orientación sobre un enfoque de toma de decisiones basado en el peso de la evidencia para pruebas de inmunotoxicidad.
Evaluación no clínica de productos farmacéuticos contra el cáncer (S9)	Proporciona información sobre productos farmacéuticos destinados a tratar el cáncer, independientemente de la vía de administración, incluidos los productos farmacéuticos de molécula pequeña y derivados de la biotecnología. Describe el tipo y el momento de los estudios no clínicos en relación con el desarrollo de productos farmacéuticos contra el cáncer.
Evaluación de seguridad fotográfica (S10)	Presenta evaluación de la fotoseguridad y armoniza dichas evaluaciones que respaldan los ensayos clínicos en humanos y las autorizaciones de comercialización de productos farmacéuticos.
Seguridad pediátrica no clínica (S11)	Brinda orientación sobre los estudios de seguridad no clínicos importantes para respaldar un programa de desarrollo pediátrico. Recomienda estándares para las condiciones bajo las cuales las pruebas no clínicas con animales juveniles se consideran informativas y necesarias para respaldar los ensayos clínicos pediátricos, y también brinda orientación sobre el diseño de los estudios.
Consideraciones de biodistribución no clínica para productos de terapia génica (S12)	Brinda recomendaciones para el diseño y la realización de estudios no clínicos de biodistribución (BD) en el desarrollo de productos de terapia génica (GT), incluyendo recomendaciones que faciliten el desarrollo de dichos productos minimizando el uso innecesario de animales.

Tabla 3. Directrices de Eficacia ^[37]

Directriz	Función / propósito
Seguridad clínica de los medicamentos utilizados en el tratamiento a largo plazo (E1)	Presenta un conjunto de principios aceptados para la evaluación de la seguridad de los medicamentos destinados al tratamiento a largo plazo (uso crónico o repetido intermitente durante más de 6 meses) de enfermedades que no ponen en peligro la vida.
Farmacovigilancia (E2A – E2F)	Brinda definiciones, terminología estándar para aspectos clave de los informes de seguridad clínica, mecanismos para manejar la notificación rápida de reacciones adversas a medicamentos en la fase de investigación del desarrollo de medicamentos. Así como el formato y contenido de las actualizaciones de seguridad, que deben proporcionarse periódicamente a las autoridades reguladoras después de que se hayan comercializado los productos (entidades químicas, productos derivados de la biotecnología y vacunas).
Informes de estudios clínicos (E3)	Cuenta con el formato y el contenido de un informe de estudio clínico que será aceptable para todas las autoridades reguladoras de las regiones de ICH.
Estudios de dosis-respuesta (E4)	Brinda recomendaciones sobre el diseño y la realización de estudios para evaluar las relaciones entre la dosis, la concentración del fármaco en la sangre y la respuesta clínica a lo largo del desarrollo clínico de un nuevo fármaco.
Factores Étnicos (E5)	Aborda características intrínsecas del receptor del fármaco y las características extrínsecas asociadas al entorno y la cultura que podrían afectar los resultados de los estudios clínicos realizados en las regiones.

Buena Práctica Clínica (E6)	Describe las responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la realización de ensayos clínicos, incluidos investigadores, monitores, patrocinadores y Junta de Revisión Institucional (IRB). Cubriendo aspectos de monitoreo, informes y archivo de ensayos clínicos, e incorpora apéndices en los Documentos esenciales y en el Folleto del investigador. Fomentando la implementación de enfoques mejorados y más eficientes para el diseño, la realización, la supervisión, el registro y la notificación de ensayos clínicos, garantizando la protección de los sujetos humanos y la confiabilidad de los resultados de los ensayos.
Ensayos clínicos en población geriátrica (E7)	Proporciona recomendaciones sobre las consideraciones especiales que se aplican en el diseño y la realización de ensayos clínicos de medicamentos que probablemente tengan un uso significativo en los ancianos.
Consideraciones generales para ensayos clínicos (E8)	Establece los principios generales sobre la realización de estudios clínicos, en el cual se describen los principios y prácticas aceptados internacionalmente en el diseño y realización de estudios clínicos que aseguren la protección de los participantes del estudio y faciliten la aceptación de datos y resultados por parte de las autoridades reguladoras; proporciona orientación sobre la consideración de la calidad en el diseño y la realización de estudios clínicos a lo largo del ciclo de vida del producto; y aporta una descripción general de los tipos de estudios clínicos realizados durante el ciclo de vida del producto y describir los elementos del diseño del estudio.
Principios estadísticos para ensayos clínicos	Establece los principios de la metodología estadística aplicada a los ensayos clínicos para las solicitudes de comercialización presentadas en las regiones de la ICH. Es

(E9)	una guía enfocada en los ensayos clínicos realizados en las últimas fases de desarrollo, muchos de los cuales son ensayos de confirmación de eficacia.
Elección del grupo de control en ensayos clínicos (E10)	Comprende la elección de grupos de control en ensayos clínicos teniendo en cuenta las propiedades y limitaciones éticas e inferenciales de los diferentes tipos de grupos de control.
Ensayos clínicos en población pediátrica (E11 – E11A)	Sugiere metodologías y estrategias para incorporar la extrapolación pediátrica en los planes generales de desarrollo de medicamentos y, por lo tanto, mejorar la velocidad de acceso a nuevos medicamentos para pacientes pediátricos al tiempo que limita el número de sujetos pediátricos requeridos para la inscripción en ensayos clínicos.
Evaluación clínica por categoría terapéutica (E12)	Considera la Evaluación Clínica de Nuevos Fármacos Antihipertensivos. Proporciona un conjunto de "Principios" sobre los que existe un acuerdo general entre todas las regiones de ICH que cubren los criterios de valoración y los diseños de ensayos. Se considera como un "Documento de principios de ICH" en lugar de una "Directriz de la ICH" debido a que aún existen algunas diferencias en los requisitos de las regiones que no se han armonizado.
E13	En proceso de actualización
Evaluación clínica del QT (E14)	Este documento proporciona recomendaciones a los patrocinadores sobre el diseño, la realización, el análisis y la interpretación de estudios clínicos para evaluar el potencial de un fármaco para retrasar la repolarización cardíaca, incluyendo la prueba de los efectos de los nuevos agentes en el intervalo QT/QTc, así como la recopilación de eventos adversos cardiovasculares.

<p>Definiciones en Farmacogenética / Farmacogenómica (E15)</p>	<p>Señala definiciones de términos clave en la disciplina de la farmacogenómica y la farmacogenética, a saber, biomarcadores genómicos, farmacogenómica, farmacogenética y datos genómicos y categorías de codificación de muestras; facilitando la integración de la disciplina de la farmacogenómica y la farmacogenética en los procesos globales de desarrollo y aprobación de fármacos.</p>
<p>Cualificación de Biomarcadores Genómicos (E16)</p>	<p>Describe recomendaciones sobre el contexto, la estructura y el formato de las presentaciones reglamentarias para la calificación de biomarcadores genómicos fomentando la consistencia de las solicitudes en todas las regiones y facilitando las discusiones con y entre las autoridades reguladoras, así como armonizar los formatos por parte de la industria.</p>
<p>Ensayos clínicos multirregionales (E17)</p>	<p>Proporciona orientación sobre los principios generales sobre la planificación/diseño de ensayos clínicos multirregionales (MRCT). Las agencias reguladoras se enfrentan actualmente a algunos desafíos al evaluar los datos de las MRCT para la aprobación de medicamentos, se espera que su aplicación facilite la aceptación de dichos datos por múltiples agencias reguladoras.</p>
<p>Muestreo genómico (E18)</p>	<p>Proporciona principios de muestreo genómico y gestión de datos genómicos en estudios clínicos. Permitiendo la comprensión de los parámetros críticos para la recolección, el almacenamiento y el uso óptimo imparcial de muestras y datos genómicos. Fomenta las interacciones entre las partes interesadas, incluidos los desarrolladores de fármacos, investigadores y reguladores, y a su vez, provocando el interés en la investigación genómica dentro de los estudios clínicos.</p>

Recopilación de datos de seguridad (E19)	Establece el uso de la recopilación selectiva de datos de seguridad: al adaptar el método de recopilación de datos de seguridad, es posible llevar a cabo ensayos clínicos con mayor eficiencia al simplificar el enfoque de recopilación de datos, facilitando la realización de ensayos clínicos de eficacia y seguridad a gran escala con un gran número de participantes y un seguimiento a largo plazo.
Ensayos clínicos adaptativos (E20)	Presenta el diseño, la realización, el análisis y la interpretación de ensayos clínicos adaptativos que proporciona un conjunto transparente y armonizado de principios para la revisión reglamentaria de estos estudios en un programa mundial de desarrollo de fármacos. Proporcionando de igual manera la flexibilidad para evaluar/discutir enfoques innovadores para el diseño de ensayos clínicos a lo largo del proceso de desarrollo.
Inclusión de personas embarazadas y en periodo de lactancia en ensayos clínicos (E21)	Este tema fue aprobado por la Asamblea de la ICH en mayo de 2022 y se ha establecido un grupo de trabajo informal para desarrollarlo.

Tabla 4. Directrices Multidisciplinarias ^[38]

Directriz	Función / propósito
Terminología MedDRA (M1)	Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA). Brindando orientación detallada, como lo es la importancia en la calidad de los datos, los errores de medicación y los problemas de calidad del producto.
Estándares electrónicos	Se acuerdan un conjunto común de normas para garantizar la integridad de la información y el intercambio de datos

(M2)	entre las empresas farmacéuticas-autoridades y autoridades-autoridades. Facilitando la comunicación entre las mismas, difundiendo la información sobre la seguridad de los productos rápida e instantánea y evitando la duplicación de trabajos presentados a las Autoridades Regulatorias.
Estudios de seguridad no clínicos (M3)	Brindan recomendaciones extras sobre los estudios de seguridad no clínicos en sus diversas etapas de desarrollo. Representa el consenso que existe con respecto al tipo y la duración de los estudios de seguridad no clínicos y su oportunidad para respaldar la realización de ensayos clínicos en humanos y la autorización de comercialización de productos farmacéuticos.
Documento Técnico Común (M4)	Es el documento donde se reúne toda la información de Calidad, Seguridad y Eficacia por el cual las industrias solicitaran nuevos insumos para la salud a las diferentes autoridades reguladoras de ICH.
Elementos de datos y estándares para diccionarios de medicamentos (M5)	Contiene los requisitos comerciales de ICH para identificadores de medicamentos, junto con listas de vocabularios controlados para vías de administración y unidades de medida.
Terapia génica (M6)	Brinda a la industria y los reguladores recomendaciones y orientación sobre estudios clínicos y no clínicos sobre el uso de ensayos analíticos para la detección y caracterización de virus diseminados. Así mismo, recomendaciones sobre cómo usar e interpretar datos no clínicos para determinar si son necesarios o no estudios de eliminación de virus y vectores de terapia génica.
Impurezas mutagénicas	Enfatiza las consideraciones de gestión de riesgos de seguridad y calidad al establecer niveles de impurezas

(M7)	mutagénicas que se espera que presenten un riesgo cancerígeno insignificante. Describe las recomendaciones para la evaluación y el control de las impurezas mutagénicas que residen o que se espera que residan en el fármaco o producto final, teniendo en cuenta las condiciones previstas de uso humano.
Documento Técnico Común Electrónico [eCTD] (M8)	El Documento Técnico Común Electrónico (eCTD) se define como una interfaz para la transferencia de información reglamentaria de la industria a la agencia y, al mismo tiempo, tiene en cuenta la facilitación de la creación, revisión, gestión del ciclo de vida y archivo de la presentación electrónica. Enumerando los criterios que harán que una presentación electrónica sea técnicamente válida.
Bioexenciones basadas en el sistema de Clasificación biofarmacéutica (M9)	Proporciona recomendaciones para respaldar la clasificación biofarmacéutica de medicamentos y la exención de los estudios de bioequivalencia.
Validación del método bioanalítico y análisis de muestras de estudio (M10)	Proporciona recomendaciones para la validación de métodos bioanalíticos para la cuantificación química y biológica de fármacos y su aplicación en el análisis de muestras de estudio. Garantizando la calidad y consistencia de los datos bioanalíticos en apoyo al desarrollo y la aprobación comercial de fármacos químicos y biológicos.
Protocolo clínico armonizado estructurado electrónico [CeSHarP]	Proporciona una organización integral del protocolo clínico con contenido estandarizado, con una plantilla que presenta el formato y la estructura del protocolo, incluida la tabla de contenido, los encabezados comunes, el contenido y la especificación técnica que presenta la conformidad, la

(M11)	cardinalidad y otros atributos técnicos que permiten el intercambio electrónico interoperable del contenido del protocolo.
Estudios de interacción de fármacos (M12)	Esta guía proporciona recomendaciones generales sobre cómo evaluar el potencial DDI (interacción fármaco-fármaco) de un fármaco en investigación. Se reconoce que la evaluación DDI generalmente se adapta en función del fármaco específico, la población de pacientes prevista y el contexto terapéutico. Tiene como enfoque el desarrollo de nuevos medicamentos, pero si se obtiene nueva información científica sobre el potencial de DDI después de la aprobación del medicamento, se debe considerar una evaluación adicional de DDI.
Bioequivalencia para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata (M13)	Proporciona recomendaciones sobre la realización de estudios de bioequivalencia describiendo los aspectos científicos y técnicos del diseño del estudio y el análisis de datos para respaldar la evaluación de bioequivalencia para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata administradas por vía oral.
Uso de datos del mundo real para la evaluación de la seguridad de los medicamentos (M14)	Expresa los principios generales sobre la planificación, diseño y análisis de estudios farmacoepidemiológicos no intervencionistas que utilizan Datos del Mundo Real (RWD) para la evaluación de la seguridad de los medicamentos.
Principios generales para el desarrollo de fármacos basados en modelos (M15)	Pretende armonizar los principios generales de desarrollo de fármacos informados por modelos (MIDD). Cubriendo los principios generales y las buenas prácticas para el uso de MIDD y armonice las expectativas con respecto a los estándares de documentación, el desarrollo de modelos,

	los datos utilizados en el análisis, la evaluación de modelos y sus aplicaciones.
--	---

8. BIBLIOGRAFÍA

- [1] ICH. (s. f.) Mission. Recuperado el 10 de enero de 2023, de <https://www.ich.org/page/mission>
- [2] M.E. Franks, G.R. Macpherson, W.D. Figg. Thalidomide. *Lancet*, 363 (2004), pp. 1802-1811
- [3] W. Lenz. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 279 (1962), pp. 45
- [4] ICH. (s. f.) History. Recuperado el 20 de febrero de 2023, de <https://www.ich.org/page/history>
- [5] Lindström-Gommers, L., & Mullin, T. (2019). International Conference on Harmonization: Recent Reforms as a Driver of Global Regulatory Harmonization and Innovation in Medical Products. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 105(4), 926–931. <https://doi.org/10.1002/cpt.1289>
- [6] Gómez Dantés, O., Sesma, S., & M. Becerril, V. (2011). Sistema de salud de México. *Salud Pública De México*, 53. Recuperado a partir de <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5043>
- [7] Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, [Const.]. Artículo 133 [Previsiones Generales]. *Diario Oficial de la Federación [D.O.F.]*, 28 de mayo de 2021, (México).
- [8] Ley Sobre la Celebración de Tratados, [Ley]. Artículo 1. *Diario Oficial de la Federación [D.O.F.]*, 20 de mayo de 2021, (México).
- [9] Ley Federal Sobre Metrología y Normalización, [Ley] Artículo 3. (Disposiciones Generales). *Diario Oficial de la Federación [D.O.F.]*, 01 de Julio de 2020, (México).
- [10] Ley General de Salud, [Ley] Artículo 17 bis. (Disposiciones Generale). *Diario Oficial de la Federación [D.O.F.]*, 24 de marzo de 2023, (México).
- [11] Secretaría de Salud. (2016, febrero 05). Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0
- [12] Secretaría de Salud. (2012, diciembre 21). Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. *Diario Oficial*

de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5278341&fecha=21/11/2012#gsc.tab=0

[13] Secretaría de Salud. (2016, febrero 04). Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424377&fecha=04/02/2016#gsc.tab=0

[14] Secretaría de Salud. (2021, diciembre 20). Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas prácticas de fabricación de dispositivos médicos. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5638793&fecha=20/12/2021#gsc.tab=0

[15] Secretaría de Salud. (2014, diciembre 12). NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5375517&fecha=11/12/2014#gsc.tab=0

[16] Secretaría de Salud. (2013, enero 04). NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0

[17] Secretaría de Salud. (2016, junio 07). Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5440183&fecha=07/06/2016#gsc.tab=0

[18] Secretaría de Salud. (2013, septiembre 20). NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023,

https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013#gsc.tab=0

[19] Secretaría de Salud. (2017, julio 19). Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0

[20] Secretaría de Salud. (2012, octubre 30). Norma Oficial Mexicana NOM-240-SSA1-2012, Instalación y operación de la tecnovigilancia. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 07 de abril de 2023, https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5275834&fecha=30/10/2012#gsc.tab=0

[21] Secretaría de Economía, (2015, mayo 10) Comercio Exterior, Países con Tratados y Acuerdos firmados con México, Acciones y Programas. Recuperado el 24 de abril de 2023, <https://www.gob.mx/se/acciones-y-programas/comercio-exterior-paises-con-tratados-y-acuerdos-firmados-con-mexico>

[22] Secretaría de Salud, (2015, septiembre 29) México recibe la certificación de la OPS como nación libre de Oncocercosis, Prensa. C, Recuperado el 24 de abril de 2023, <https://www.gob.mx/salud/prensa/mexico-recibe-la-certificacion-de-la-ops-como-nacion-libre-de-oncocercosis>

[23] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2015, mayo 20) México recibe reconocimiento de la OMS en materia de vacunas, Comunicado 37. Recuperado el 24 de abril de 2023, <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/mexico-recibe-reconocimiento-de-la-oms-en-materia-de-vacunas-53542>

[24] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2018, enero 01) México inicia 2018 como integrante formal de PIC/S, Comunicado 001. Recuperado el 24 de abril de 2023, <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/mexico-inicia-2018-como-integrante-formal-de-pic-s>

[25] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2021, noviembre 17) México, primer país hispanohablante miembro de ICH, máximo foro regulatorio de productos farmacéuticos, Comunicado de prensa No. 35/2021.

Recuperado el 24 de abril de 2023,

<https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/mexico-primer-pais-hispanohablante-miembro-de-ich-maximo-foro-regulatorio-de-productos-farmaceuticos?idiom=es>

[26] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2020). Assembly of ICH. Articles of Association. Recuperado a partir de <https://www.ich.org/page/articles-procedures> el 24 de abril de 2023.

[27] ICH. (s. f.) Application process. Recuperado el 24 de abril de 2023, de <https://www.ich.org/page/application-process>

[28] ICH. (s. f.) Value membership. Recuperado el 24 de abril de 2023, de <https://www.ich.org/page/value-membership>

[29] Gobierno de México (s. f.) COVID-19. Recuperado el 26 de abril de 2023, de <https://coronavirus.gob.mx/covid-19/>

[30] Dr. Alejandro Ernesto Svarch Pérez [Comisionado Federal]. (2021, noviembre). Estudio de caso: Reliance, y el ámbito COFEPRIS internacional. Reliance - COFEPRIS - Gobierno de México. Recuperado 28 de abril de 2023, de https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/675298/Caso_de_estudio_3_2021.pdf

[31] COFEPRIS. [Mtra. Miriam Jackeline Loera Rosales, Lic. Margarita Contreras Olvera, M. C. Laura Chavarría Trujillo, Mtra. Rosa María Rodríguez Durán] (02 de diciembre de 2021). EducaPRiS 02/12/2021 - Somos Miembro ICH. [Archivo de video]. YouTube. Recuperado el 28 de abril de 2023, <https://www.youtube.com/watch?v=gVGzoJcFJwI>

[32] Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, (2022, diciembre 01) Cofepris presenta cumplimiento de buenas prácticas ICH ante autoridades regulatorias de la región, Comunicado de prensa No. 65/2022. Recuperado el 28 de abril de 2023, <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-presenta-cumplimiento-de-buenas-practicas-ich-ante-autoridades-regulatorias-de-la-region>

[33] COFEPRIS. [Mtra. Miriam Jackeline Loera Rosales, QFB. Raúl Román Flores Linares] (02 de diciembre de 2021). EducaPRiS Sesión 12/01/2023-

Implementación de las guías de ICH. [Archivo de video]. YouTube. Recuperado el 28 de abril de 2023, <https://www.youtube.com/watch?v=ocTUK6FB4Tk&list=PLbUTiy5M0vKTJR82ULPJAEBhsFAQXoqxL&index=89>

[34] ICH. (s. f.) ICH Guideline Implementation. Recuperado el 28 de abril de 2023, de <https://ich.org/page/ich-guideline-implementation>

[35] ICH. (s. f.) Quality Guidelines. Recuperado el 08 de mayo de 2023, de <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

[36] ICH. (s. f.) Safety Guidelines. Recuperado el 09 de mayo de 2023, de <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>

[37] ICH. (s. f.) Efficacy Guidelines. Recuperado el 10 de mayo de 2023, de <https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>

[38] ICH. (s. f.) Multifisciplinary Guidelines. Recuperado el 11 de mayo de 2023, de <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>