



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***IMPORTANCIA DEL EXPEDIENTE MAESTRO DEL ESTUDIO
CLÍNICO: UNA PROPUESTA PARA SU INCLUSIÓN EN LA
REGULACIÓN MEXICANA***

T E S I N A

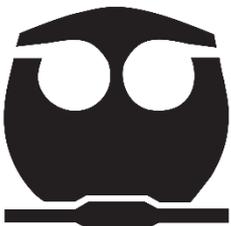
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

HECTOR SILVESTRE TELOXA MENESES

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019





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: NELLY NORMA CASTRO TORRES
VOCAL: MIRIAM ISABEL SERRANO ANDRADE
SECRETARIO: ELSA FLORES MARROQUIN
1er. SUPLENTE: DAVID BRAVO LEAL
2° SUPLENTE: CARLOS ALBERTO ALVAREZ LIMON

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

M en C. Miriam Isabel Serrano Andrade

SUSTENTANTE:

Hector Silvestre Teloxa Meneses

Índice

| | |
|---|----|
| 1.0 Introducción..... | 4 |
| 2.0 Objetivos. | 7 |
| 3.0 Siglas y Abreviaturas..... | 8 |
| 4.0 Antecedentes | 9 |
| 4.1 Principios de un Estudio Clínico..... | 9 |
| 4.2 Personal Involucrado en un Estudio Clínico..... | 10 |
| 4.3 Desarrollo de un Estudio Clínico..... | 14 |
| 4.4 Situación Actual de la Investigación Clínica..... | 17 |
| 5.0 Justificación..... | 19 |
| 5.1 Expediente Maestro del Sitio de Fabricación..... | 20 |
| 6.0 Procedimiento para el Análisis de la Información..... | 22 |
| 7.0 Análisis de la Información..... | 23 |
| 7.1 Guía ICH E6 de Buenas Prácticas Clínicas..... | 23 |
| 7.1.1 Documentos Esenciales..... | 24 |
| 7.1.1.1 Antes de que el estudio clínico empiece..... | 24 |
| 7.1.1.2 Durante el estudio clínico..... | 31 |
| 7.1.1.3 Cuando el estudio clínico concluye..... | 35 |
| 7.2 Marco Jurídico Mexicano en materia de Investigación para la Salud..... | 37 |
| 7.2.1 Ley General de Salud..... | 38 |
| 7.2.2 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud..... | 39 |
| 7.2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012..... | 42 |
| 7.2.4 Acuerdos en la materia..... | 47 |
| 7.2.5 Guía de sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos. (Homoclave COFEPRIS 04-010 A)..... | 50 |
| 7.2.6 Guía para el sometimiento de enmiendas al protocolo de investigación en seres humanos. (Homoclave COFEPRIS 09-012)..... | 53 |

| | |
|---|----|
| 7.3 Expediente Maestro del Estudio Clínico..... | 55 |
| 7.4 Guías Internacionales de Expediente Maestro del Estudio Clínico. | 58 |
| 7.4.1 Asociación de Información de Medicamentos “DIA” | 58 |
| 7.4.2 Agencia Europea de Medicamentos “EMA” | 62 |
| 7.4.3 Agencia Regulatoria MHRA..... | 62 |
| 7.5 Composición del Expediente Maestro del Estudio Clínico. | 63 |
| 7.6 EMSF <i>versus</i> EMEC. | 75 |
| 8.0 Discusión..... | 77 |
| 8.1 Propuesta de actualización de la Norma NOM-012-SSA3-2012..... | 77 |
| 8.2 Que sigue después de la propuesta..... | 87 |
| 9.0 Conclusiones..... | 88 |
| 10.0 Bibliografía | 91 |

1.0 Introducción.

Para lanzar al mercado un nuevo medicamento con el fin de prevenir, examinar, diagnosticar o tratar una enfermedad, se requiere de manera indispensable comprobar que este sea seguro y eficaz, lo anterior se logra a través de diferentes actividades, la investigación clínica es parte fundamental de ellas.

La mayoría de la investigación clínica que se desarrolla mundialmente es dirigida por la industria farmacéutica, ya que esta lo hace como área estratégica para la generación de conocimiento, pues se encuentra vinculada esencialmente con la innovación, con el uso de nuevas entidades químicas y biotecnológicas, mismas que generan avances en la ciencia médica. Gracias a la investigación clínica, continuamente se incorporan diversos medicamentos al arsenal terapéutico disponible, curando y aumentando tanto la calidad como la esperanza de vida de millones de personas, alrededor del mundo (CANIFARMA, 2018).

La importancia e impacto de la investigación clínica, radica en la participación de seres humanos voluntarios o muestras biológicas derivadas de ellos, donde se pretende verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o efectos farmacodinámicos de un medicamento en investigación. El desarrollo de la investigación clínica debe atender aspectos éticos y científicos que garanticen la dignidad y el bienestar de la persona sujeta en investigación (COFEPRIS, 2018).

Todas las actividades involucradas en la investigación clínica, deberán realizarse bajo estándares internacionales así como cumplir con la regulación local aplicable, ejemplo de estándares internacionales se tienen la guía de consideraciones generales para los estudios clínicos (ICH E8) y la guía de buenas prácticas clínicas (ICH E6), ambas del Consejo Internacional de Armonización y ejemplos con regulación local se cuenta con la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, 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, Acuerdos de la materia publicados en el Diario Oficial de la Federación, y Guías donde se han establecido los lineamientos, trámites y

principios a los cuales se deberá someter la investigación para la salud en México para contar con autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Al cumplir con los estándares internacionales y los requerimientos regulatorios mexicanos, se asegura la protección de la dignidad, de los derechos humanos, de la seguridad y del bienestar de los participantes en un estudio clínico (López Pacheco, Pimentel Hernández, Rivas Mirelles, & Arredondo García, 2016).

Ahora bien, la regulación mexicana en materia de investigación para la salud puede presentar obstáculos al no estar adecuadamente estructurada, fundamentada y alineada con lineamientos internacionales, por lo que la regulación mexicana en materia de investigación para la salud debería tener mayor concordancia con diversas normas observadas por la mayoría de los países, así se impulsaría la competitividad y se abrirá el camino para una mayor y mejor investigación clínica en el país (AMIIF, 2018).

Como anteriormente se ha mencionado, la guía E6 R2 de Buenas Prácticas Clínicas (BPC / GCP), es un estándar internacional de calidad, ético y científico, para el diseño, conducción, registro y reporte de ensayos que involucran la participación de seres humanos, cumpliendo con este estándar, se puede asegurar que los derechos públicos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos son protegidos, cumpliendo así con los principios que tuvieron origen en la declaración de Helsinki, y que la información brindada por el estudio es creíble. Unos de los objetivos de esta guía es proveer un estándar unificado para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos, y así facilitar la mutua aceptación de los datos clínicos obtenidos, y poder ser sometidos ante las diferentes autoridades regulatorias alrededor del mundo.

A manera de introducción, en el punto 8 de esta guía, se mencionan los documentos esenciales que son aquellos documentos que individualmente y colectivamente permiten la evaluación de la conducción del ensayo y de la calidad de los datos obtenidos. Estos documentos sirven para demostrar el apego del investigador, patrocinador y monitor con los estándares BPC y con todos los requerimientos regulatorios aplicables, todos estos documentos,

forman parte del expediente maestro del estudio clínico “TMF”, por sus siglas en inglés *Trial Master File*.

Por todo lo mencionado anteriormente, resulta imprescindible resaltar que este expediente maestro del estudio clínico (TMF) no está contemplado en la regulación mexicana en materia de investigación para la salud, por lo que en el presente trabajo se pretende divulgar la importancia y los beneficios de su inclusión al marco regulatorio nacional mediante una propuesta de actualización de la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, con el fin de mejorar las acciones encaminadas a la competitividad y a la salud de los mexicanos.

2.0 Objetivos.

2.1 Objetivos Generales

- Elaborar una propuesta de actualización a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, basándose en estándares internacionales, enfocado al Expediente Maestro del Estudio Clínico.
- Establecer la importancia y los beneficios que trae consigo la inclusión del EMEC (Expediente Maestro del Estudio Clínico), como parte fundamental de las actividades encaminadas a la armonización y mejora regulatoria.

2.2 Objetivos Particulares

- Realizar una comparación entre el Expediente Maestro del Sitio de Fabricación *versus* el Expediente Maestro del Estudio Clínico con el fin de homologar importancia y utilidad.
- Comprender el estado actual y local del Expediente Maestro del Estudio Clínico frente a su situación global.
- Definir la estructura del Expediente Maestro del Estudio de Clínico y los documentos mínimos que deben estar presentes en él.

3.0 Siglas y Abreviaturas.

| Sigla o Abreviatura | Nombre |
|---------------------|---|
| BPC / GCP | Buenas Prácticas Clínicas |
| BPD | Buenas Prácticas de Documentación |
| BPF | Buenas Prácticas de Fabricación |
| CAS | Comisión de Autorización Sanitaria |
| CIS | Centro Integral de Servicios |
| COFEPRIS | Comisión Federal para la Protección contra los Riesgos Sanitarios |
| CRO / OIC | Organización de Investigación por Contrato |
| DIA | Asociación de Información de Medicamentos |
| DOF | Diario Oficial de la Federación. |
| EMA | Agencia Europea de Medicamentos |
| EMEC / TMF | Expediente Maestro del Estudio Clínico |
| eEMEC / eTMF | Expediente Maestro del Estudio Clínico Electrónico |
| EMSF | Expediente Maestro del Sitio de Fabricación |
| ICH | Consejo Internacional de armonización de los requerimientos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano. |
| LGS | Ley General de Salud |
| LFMN | Ley Federal Sobre Metrología y Normalización |
| MHRA | Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud. |
| PIC/s | Esquema de Cooperación para la inspección farmacéutica |
| RFTS | Registro Federal de Trámites y Servicios. |
| RLGSMIS | Reglamento de la LGS en Materia de Investigación para la Salud |
| UHAP | Unidad Habilitada de Apoyo al Pre dictamen |

4.0 Antecedentes

4.1 Principios de un Estudio Clínico.

Para que un estudio clínico pueda realizarse, es de vital importancia que se cumplan y prevalezcan los principios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, a la protección de sus derechos humanos, a la protección de su salud y a la conservación de su integridad física (ICH E6 R2, 2016). Estos principios científicos y éticos están establecidos en la guía de buenas prácticas clínicas y en el marco regulatorio mexicano en materia de investigación para la salud, a continuación se resumen de manera general estos principios presentes en la guía BPC y en el marco regulatorio nacional:

1. Los estudios clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki, mostrar coherencia con la guía de BPC y la legislación correspondiente. *(BPC y RLGSMS Artículo 13)*
2. Antes de que el estudio clínico inicie, los riesgos e inconvenientes previsibles deben contraponerse con los beneficios anticipados para el sujeto en investigación y para la sociedad. El estudio clínico podrá iniciarse y continuar sólo cuando los beneficios previstos justifiquen los riesgos. *(BPC, RLGSMS Artículo 14 fracción IV y NOM-012-SSA3-2012 punto 5.5)*
3. Los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos en investigación, son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad. *(BPC, RLGSMS Artículo 13)*
4. La información no clínica y clínica del producto en investigación, deberá estar disponible y ser adecuada para respaldar el estudio clínico propuesto. *(BPC, LGS Artículo 100 Fracción III y Artículo 101, RLGSMS Artículo 14 fracción II y 67)*
5. El estudio clínico, deberá ser conducido en conformidad con el protocolo, el cual deberá ser previamente aprobado por un comité de ética y un comité de revisión. *(BPC, RLGSMS Artículo 14 fracción VII)*

6. La atención médica brindada y las decisiones tomadas en nombre de los sujetos en investigación, deberán ser responsabilidad de un profesional de la salud calificado. *(BPC y LGS Artículo 100 fracciones V y VI)*
7. Se deberá contar con el consentimiento informado, otorgado de forma libre de cada sujeto en investigación antes de su participación en el estudio. *(BPC y LGS Artículo 100 fracción IV)*
8. Toda la información generada en el estudio clínico, deberá ser registrada, manejada y archivada a tal manera que se permita un registro exacto y una interpretación para su *verificación* oportuna. *(BPC)*

Todo personal involucrado en el desarrollo de un estudio clínico deberá cumplir con los principios de buenas prácticas clínicas, asumiendo diferentes responsabilidades dentro del equipo, con el objetivo de obtener estudios de excelente calidad, a lo que me permito describir su importancia en el siguiente punto.

4.2 Personal Involucrado en un Estudio Clínico.

En la guía de buenas prácticas clínicas, así como en el marco regulatorio nacional se describen las responsabilidades, composición, funciones, operaciones, procedimientos y reportes que el personal involucrado en un estudio clínico debe realizar. A continuación de manera de resumen se detalla el personal y sus responsabilidades:

- ***Comité de Revisión / Comité de Ética en Investigación.***

Estos comités deberán de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de todos los sujetos en investigación (ICH E6 R2, 2016). Esto lo logran a través de una exhaustiva evaluación de documentos que sustentan el estudio clínico tales como: protocolo, enmiendas del protocolo, consentimiento informado por parte del sujeto de investigación, información escrita que será entregada a los sujetos, manual del investigador entre otros

documentos necesarios para cumplir sus responsabilidades establecidas en las buenas prácticas clínicas.

Los comités darán su dictamen después de esta evaluación que podrá ser favorable, que se necesiten modificaciones antes de su aprobación, desaprobación o en el último de los casos, la suspensión / terminación frente a una anterior aprobación.

En el marco regulatorio nacional, la LGS en el artículo 98 establece la creación de un comité de investigación, un comité de ética en investigación y cuando se requiera un comité de bioseguridad (LSG, 2011)

- **Investigador.**

Es la persona responsable del desarrollo del estudio clínico en el sitio donde se realice, deberá ser una persona calificada por educación, entrenamiento y experiencia para asumir tal responsabilidad demostrándolo por medio de documentos que lo avalen y un *curriculum vitae* actualizado (ICH E6 R2, 2016)

En el RLGSMIS en su Título Tercero “De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación” establece sus obligaciones, mientras que en el Título Sexto “De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud” establece las responsabilidades del investigador a quien denomina como investigador principal quien deberá ser un profesional de la salud que posteriormente en su artículo 114 determina a quien se le considera un profesional de la salud (RLGSMIS, 2014).

Para efectos de este reglamento, se le considera profesional de la salud a la persona cuyas actividades están relacionadas a la medicina, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, trabajo social, química, psicología, ingeniería sanitaria, nutrición, patología y demás que establezcan otras disposiciones legales aplicables, se requiere de título profesional o certificado de especialización legalmente expedido y registrado por las autoridades educativas competentes (RLGSMIS, 2014).

- ***Institución.***

Es el lugar o lugares, público o privado donde se realizan las actividades de conducción de un estudio clínico. Provee la infraestructura, equipo y personal necesario para el correcto desarrollo del estudio clínico (ICH E6 R2, 2016). Para fines prácticos se le llamará en adelante sitio de investigación.

Las responsabilidades del sitio de investigación están descritas a lo largo de la LGS en su título V así como en el RLGSMIS.

- ***Patrocinador y/u Organizaciones de Investigación por contrato (OIC)***

Es un individuo, compañía, institución u organización quien toma la responsabilidad para iniciar, administrar, controlar y/o financiar un estudio clínico (ICH E6 R2, 2016). Además, es el responsable de implementar un sistema para el aseguramiento y control de la calidad para todas las etapas del estudio clínico.

Una OIC es una persona u organización comercial, académica entre otras, la cual es contratada por el patrocinador para realizar una o más tareas dentro de las responsabilidades del mismo (ICH E6 R2, 2016).

En el marco regulatorio mexicano en materia de investigación para la salud es considerada la figura de patrocinador, a lo largo del marco se establecen sus responsabilidades así como sus funciones dentro del estudio clínico.

- ***Sujeto de Investigación***

Es el individuo quien participa en un estudio clínico de manera voluntaria, siendo el receptor del producto en investigación (ICH E6 R2, 2016).

Este individuo es la fuente de información que ha de ser generada a lo largo del estudio clínico, cuidando los principios científicos y éticos para la protección de sus derechos, de su bienestar y de su integridad. Por estos motivos se le considera como actor fundamental en el estudio.

En la guía de buenas prácticas clínicas, así como en el marco regulatorio nacional, se establecen los criterios para su participación voluntaria, el cual se logra a través de un consentimiento informado.

- ***Autoridades Regulatorias***

En la guía de BPC se define la autoridad regulatoria como la entidad que tiene el poder de regular en cada nación, las cuales podrán revisar los datos clínicos y realizar verificaciones oportunas.

En México la autoridad regulatoria en materia de investigación para la salud, compete directamente a la Secretaría de Salud a través de su órgano desconcentrado COFEPRIS, quien realiza acciones encaminadas a la protección contra riesgos sanitarios (COFEPRIS, 2018).

Esta autoridad regulatoria, a través de sus instrumentos jurídicos, será la encargada de autorizar si un estudio clínico se puede iniciar o continuar en México, además asegurar que toda actividad durante el desarrollo del estudio cumpla con la normatividad aplicable.

Para objetivos de este trabajo, se analizarán posteriormente los documentos y registros generados por el personal involucrado a lo largo del estudio clínico, como parte fundamental del *expediente maestro del estudio clínico*.

El personal descrito anteriormente participa de manera activa y en conjunto durante la ejecución del estudio clínico, a lo que me permito describir *grosso modo* el desarrollo de un estudio clínico en el siguiente punto.

4.3 Desarrollo de un Estudio Clínico.

El desarrollo clínico de un fármaco es frecuentemente descrito por estar conformado de cuatro fases temporales (Fase I a IV). Aunque, es importante considerar que la fase de desarrollo puede generar una base inadecuada para la clasificación de estudios clínicos debido a que un tipo de estudio clínico puede ocurrir en diferentes fases, por lo cual, un sistema de clasificación basándose en los objetivos planteados al estudio es preferible.

Cabe mencionar que las fases del desarrollo no implican un orden fijo en los estudios ya que hay productos de investigación en plan de desarrollo que no seguirán la secuencia típica debido a que no es necesario o apropiado, por ejemplo, aun cuando los estudios farmacológicos en humanos son conducidos típicamente durante la fase I, muchos de estos estudios son conducidos en cada una de las otras tres etapas pero seguirán siendo denominados como estudios de fase I (ICH E8, 1997).

Para un mayor entendimiento, sirva la siguiente ilustración donde se observa la correlación entre las dos clasificaciones. La distribución de los puntos en el gráfico muestra que los tipos de estudios por objetivo no son sinónimos a las fases de desarrollo.

Correlación entre las Fases de Desarrollo versus los Tipos de Estudio.

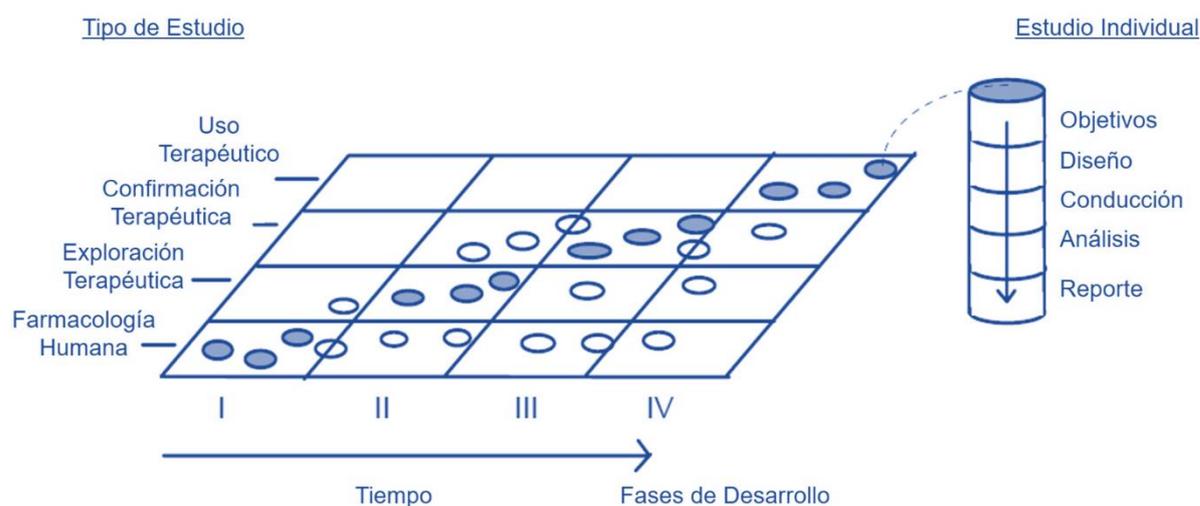


Ilustración 1. Se muestra la relación entre las fases de desarrollo y los tipos de estudio por objetivo, que pueden ser conducidos durante cada etapa del desarrollo clínico del producto de

investigación. Los círculos sombreados muestran los tipos de estudios más comunes en cierta fase de desarrollo mientras que los círculos en blanco representan los estudios que pueden ser realizados durante esa fase de desarrollo pero es poco frecuente. Cada círculo representa un estudio individual, y cada uno debe constar de una secuencia de elementos (objetivos, diseño, conducción análisis y reporte) Fuente ICH E8 Consideraciones Generales para Estudios Clínicos (ICH E8, 1997).

El desarrollo de un fármaco es un procedimiento lógico y escalonado en el que la información resultante de estudios anteriores es la base para planificar y respaldar estudios posteriores bien definidos, a continuación se describen los objetivos en cada una de las fases:

- Fase I.

Esta fase se inicia con la primera administración del producto de investigación en seres humanos.

Los estudios realizados en esta fase usualmente tienen objetivos no terapéuticos y pueden ser ejecutados en voluntarios sanos o en cierto tipo de pacientes dependiendo la indicación terapéutica deseada por el producto de investigación (ICH E8, 1997).

- Fase II

En esta fase el principal objetivo es explorar la eficacia terapéutica en pacientes, estos estudios suelen realizarse en grupos de pacientes que han sido selectos por criterios de inclusión obteniendo así una población relativamente homogénea.

Una de las principales metas de esta fase es la determinación de la dosis y el régimen terapéutico para la fase posterior (ICH E8, 1997).

- Fase III

Los estudios realizados en esta fase tienen por objetivo confirmar o demostrar el beneficio terapéutico. Estos estudios están diseñados para confirmar la evidencia obtenida en la fase anterior de que el producto de investigación es seguro y eficaz para su uso en la indicación prevista y población receptora, además de proporcionar una base adecuada para la aprobación de su comercialización (ICH E8, 1997).

- Fase IV

Esta fase inicia después de la autorización del producto de investigación para su comercialización, comprende estudios de vigilancia relacionados con la indicación aprobada. Estos estudios que no se consideraron necesarios para la aprobación, pero a menudo son importantes para optimizar el uso del producto de investigación.

Los estudios realizados comúnmente incluyen estudios adicionales de interacción fármaco-fármaco, dosis-respuesta o estudios de seguridad diseñados para apoyar el uso bajo la indicación aprobada (ICH E8, 1997).

Un estudio clínico debe ser diseñado, conducido y analizado de acuerdo a principios científicos sólidos establecidos con el fin de lograr sus objetivos planteados, además los datos generados de principio a fin deberán ser reportados apropiadamente.

En el siguiente punto se describe la situación actual de los estudios clínicos realizados a nivel global y nacional, teniendo por objetivo mostrar el auge de estos así como la importancia de mejorar las acciones encaminadas a la competitividad y a la salud de los mexicanos.

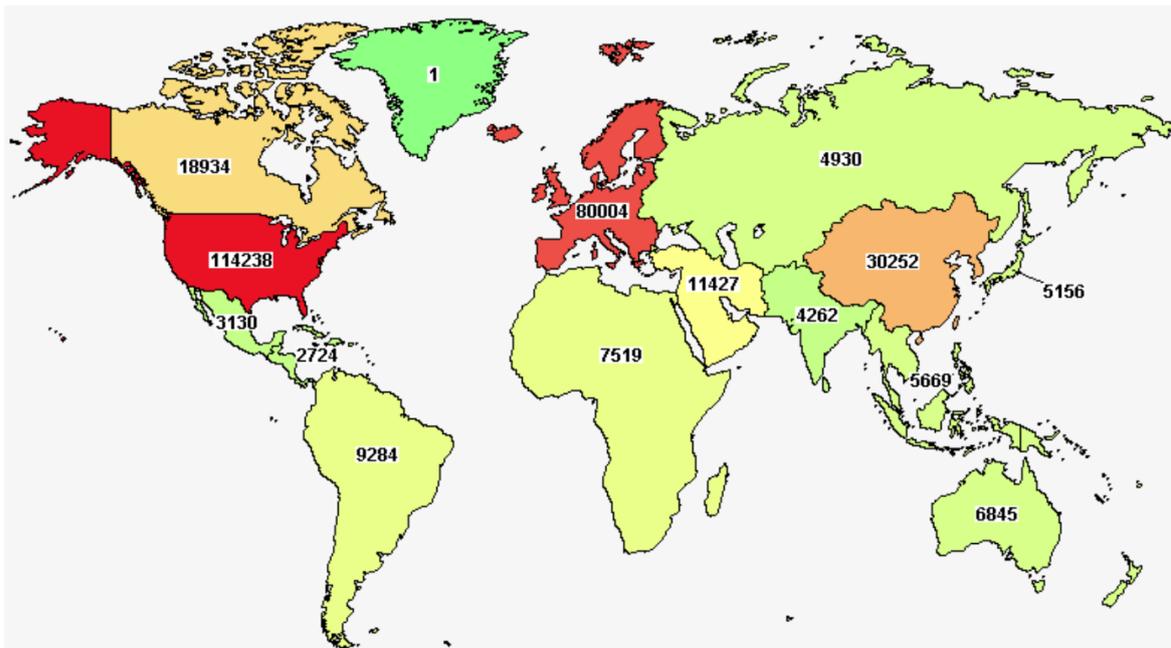
4.4 Situación Actual de la Investigación Clínica.

Las empresas de investigación en la industria farmacéutica operan bajo un modelo competitivo de negocios: De cada 5,000 a 10,000 componentes experimentales considerados, sólo uno llegará a comercializarse, después de 10 a 15 años de investigación y desarrollo con una inversión promedio de \$1,200 millones de dólares (AMIIF, 2018).

México se ha convertido en un importante destino de inversión para la producción e investigación de la industria farmacéutica, debido a que se ubica dentro los 15 principales mercados a nivel mundial, posee un gran mercado interno y se ha consolidado como país exportador líder en la región latinoamericana siendo el segundo mercado más grande (COFEPRIS, 2018) esto se debe, entre varias razones, a que México está inscrito al Tratado de Asociación Transpacífico, al Tratado de Libre Comercio de América del Norte y que la COFEPRIS ha sido reconocida por la Organización Panamericana de Salud “OPS” como agencia reguladora nacional de referencia para países como: Ecuador, El Salvador, Colombia, Chile, Costa Rica, Panamá y Belice (COFEPRIS, 2018).

En la actualidad, la Industria Farmacéutica establecida en México destina aproximadamente más del 15.5% de la inversión total a la investigación y desarrollo. De acuerdo con datos del “III Compendio estadístico de la industria farmacéutica en México”, en el periodo 2014-2017 se invirtieron cerca de 50,790 millones de pesos (CANIFARMA, 2017).

En Septiembre 2018, la base de datos llamada clinicaltrials.gov (base de datos perteneciente al gobierno de los Estados Unidos de América) reportó que son realizados cerca de 283,078 estudios clínicos alrededor del mundo, de los cuales, el 40% de estos estudios se realizan en Estados Unidos de América, el 28.2% en Europa y sólo el 1.1% (3,130 estudios) se ejecutan en México (U.S. National Library of Medicine, 2018). En la siguiente ilustración, se muestra la distribución global de estudios clínicos que están siendo desarrollados desde el reclutamiento de pacientes, hasta el término del estudio clínico.



Los colores indican el número de estudios en cada región

Menos  Más

Ilustración 2. Situación actual y global de estudios clínicos; las regiones representadas en color rojo, indican una mayor cantidad de estudios clínicos en desarrollo, mientras que las regiones representadas en color verde, representan una menor cantidad de estudios en desarrollo. (U.S. National Library of Medicine, 2018)

Es imprescindible mencionar que, de todos los estudios clínicos que se realizan en México, el 3.7% son estudios en fase I, 19% en fase II, 52.5% en fase III y finalmente el 10.3% en fase IV. El remanente de 14.5%, son estudios clínicos sin una definición de fase.

Además es de gran importancia indicar que la mayoría de estos estudios clínicos van dirigidos a: enfermedades del sistema Inmune, enfermedades metabólicas, Diabetes Mellitus, enfermedades del tracto respiratorio, artritis entre otras, sin duda, estos datos son el reflejo de la salud mexicana en la actualidad.

5.0 Justificación

Uno de los principios fundamentales de la guía de buenas prácticas clínicas establece que todos los documentos e información que sean generados a través del estudio clínico desde el inicio hasta su término, deberán ser registrados, manejados y almacenados a manera de que se permita su registro exacto, interpretación y verificación (ICH E6 R2, 2016).

Como se mencionó anteriormente, el personal involucrado durante el estudio clínico genera documentos de gran importancia pues en esos documentos están plasmados los procedimientos, consentimientos, aprobaciones, autorizaciones resultados, observaciones, entre otros, mismos del estudio. Todos estos documentos deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos y cualquier cambio que se llegue a presentar, deberá ser rastreable nunca ocultando la originalidad.

Estos documentos, denominados también como *documentos esenciales* por la guía de BPC, son de vital importancia ya que, de manera individual o colectiva, permiten demostrar el apego, el cumplimiento, la validez y la integridad de la práctica por parte del personal involucrado en el estudio clínico así como la veracidad de los datos generados, además estos documentos pueden ser auditados (internamente y externamente) y deberán estar presentes ante cualquier oportuna inspección / verificación por parte de las autoridades regulatorias competentes (ICH E6 R2, 2016).

Finalmente, la guía de BPC establece que estos documentos forman parte del llamado Expediente Maestro del Estudio Clínico (EMEC) (ICH E6 R2, 2016). Ahora bien, tal expediente no está contemplado en el marco regulatorio nacional en materia de investigación para la salud, atreviéndome a expresar que no se debe a problemas de conceptualización, ya que el concepto ha quedado claro dentro del marco regulatorio mexicano existiendo un expediente con objetivos similares aunque en un procedimiento diferente. A continuación se describe el Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.

5.1 Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.

Grosso modo en la ley general de salud en su título décimo segundo “Control Sanitario de Productos y Servicios de su Importación y Exportación” establece un control sanitario, el cual comprende acciones de orientación, educación, muestreo, verificación, aplicación de medidas de seguridad y sanciones hacia medicamentos entre otros insumos para la salud, así como los lugares responsables de su fabricación (LGS, 2018), a lo que conduce a su norma correspondiente la NOM-059-SSA1-2015 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”.

En la NOM-059-SSA1-2015 en el numeral 5 se establece un sistema de gestión de calidad, que representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objetivo de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados, incorporando entre otras, las normas de buenas prácticas de documentación “BPD” como herramienta apropiada (NOM-059-SSA1-2015, 2016).

Dentro de las BPD la NOM-059-SSA1-2015 establece que:

1. Todos los tipos de documentos deben definirse y apegarse a lo establecido.
2. Los documentos no deben ser manuscritos, sin embargo, los registros escritos a mano en documentos, deben realizarse de forma clara, legible e indeleble.
3. Los documentos del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
4. Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados.
5. Cualquier corrección al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado y fechado y permitir la lectura de la información original.

En resumen, estos documentos deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos y cualquier cambio que se llegue a presentar, deberá ser rastreable nunca ocultando la originalidad.

Es en el numeral 5.2.5.2 donde nace el *Expediente Maestro del Sitio de Fabricación* (EMSF) el cual lo define como un tipo de documento perteneciente al sistema de documentación en el que se describen las actividades relacionadas al cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación.

El EMSF, es un documento preparado por la industria farmacéutica el cual debe contener información específica acerca del manejo de las políticas de calidad y de las actividades de producción y control de calidad de los medicamentos fabricados, así como de las operaciones de análisis y el acondicionamiento secundario de los productos y tiene como principal objetivo recopilar la información técnica, administrativa y legal del laboratorio, que permite abarcar de forma global todos los aspectos que describen la realidad o estado actual del mismo y a las actividades relacionadas al cumplimiento de las BPF.

En resumen, el EMEC y el EMSF, son expedientes los cuales contienen los documentos que demuestran el apego, el cumplimiento, la validez y la integridad de la práctica, que pueden ser auditados (internamente y externamente) y que deberán estar presentes ante cualquier oportuna inspección / verificación de las autoridades regulatorias.

Comprendiendo que ambos expedientes tienen una similar composición e importancia, y que el EMEC no está contemplado en el marco regulatorio nacional, justifico este trabajo escrito, el cual tiene por objetivo elaborar una propuesta de actualización a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, basándose en estándares internacionales, enfocándose a la inclusión del Expediente Maestro del Estudio Clínico.

6.0 Procedimiento para el Análisis de la Información.

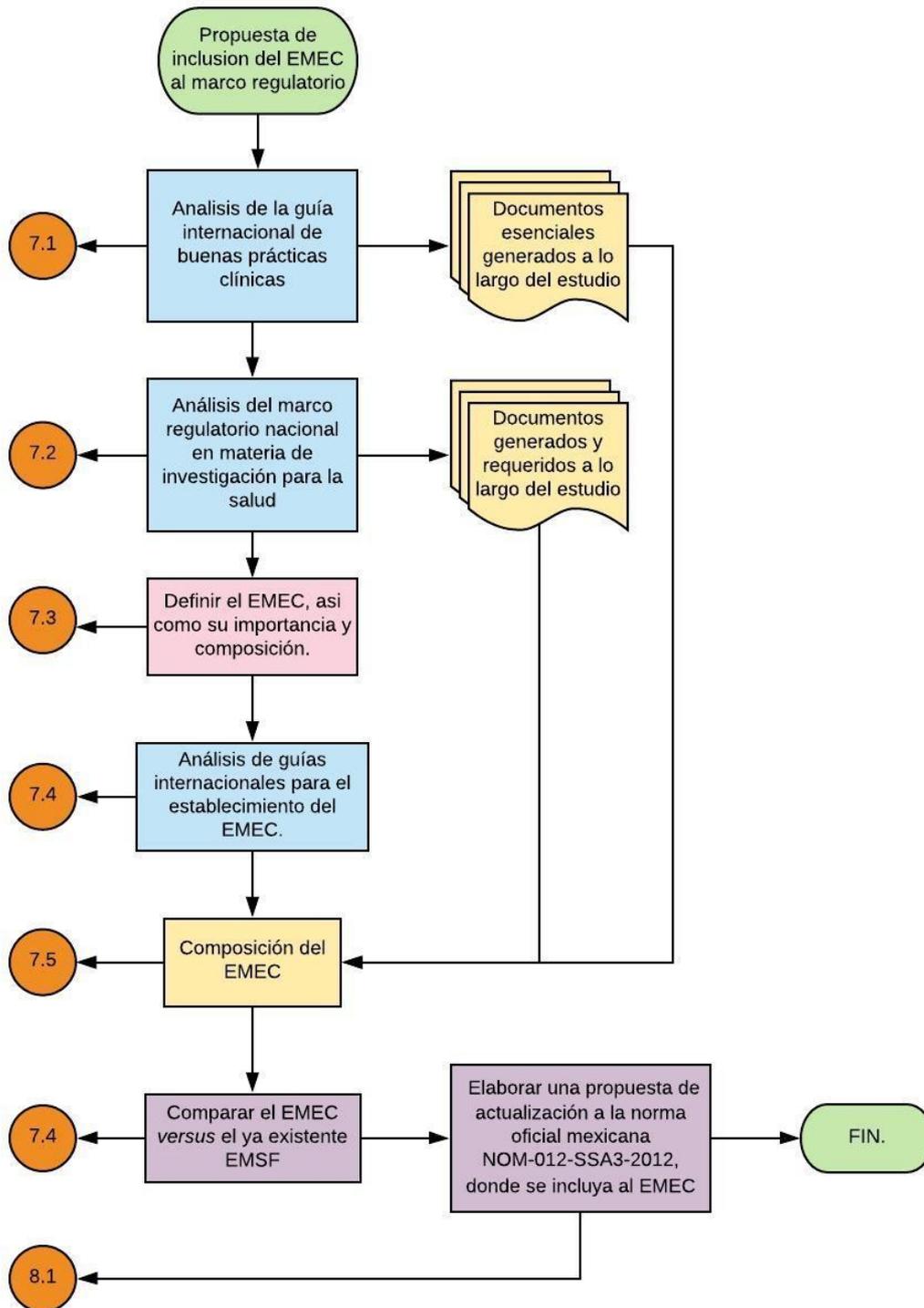


Diagrama 1. Diagrama de flujo que seguirá el presente trabajo. A lo largo del presente procedimiento se analizarán las diferentes fuentes de información correspondientes a cada punto, con el fin de lograr los objetivos planteados.

7.0 Análisis de la Información.

7.1 Guía ICH E6 de Buenas Prácticas Clínicas.

En esta guía de BPC en el numeral 8, se definen los documentos esenciales, los cuales son aquellos que individual o colectivamente permiten la evaluación de la realización del estudio y de la calidad de los datos generados. Como anteriormente se ha mencionado, estos documentos sirven para demostrar el apego por parte del investigador, patrocinador y monitor con las BPC y con los requerimientos regulatorios aplicables.

El llenado oportuno de estos documentos en los sitios tanto del investigador / institución y del patrocinador, es de gran utilidad para el manejo exitoso de un estudio clínico por parte de los mismos, además los ya mencionados documentos esenciales son generalmente auditados por el patrocinador, verificados y/o inspeccionados por las autoridades regulatorias como parte del proceso para confirmar su validez del estudio así como la integridad de los datos recopilados.

Todos estos documentos deberán estar presente en el Expediente Maestro del Estudio Clínico y su acceso directo tendrá que estar disponible ante la solicitud por parte del investigador / institución y patrocinador, los cuales deberán mantener un registro de su localización y cuando se usen sistemas digitales para el almacenamiento, este sistema deberá proveer identificación del documento, historial de versión, búsqueda y recuperación.

El EMEC deberá establecerse desde el comienzo del estudio, tanto en el sitio del investigador / institución como en el sitio del patrocinador. Una vez concluido el estudio se procede a su cierre final, el cual sólo puede realizarse cuando el monitor (quien es el representante del patrocinador) haya revisado los documentos del investigador / institución y del patrocinador y confirme que todos esos documentos de carácter necesario están en el expediente (ICH E6 R2, 2016).

A continuación se presenta la clasificación de los documentos esenciales que describe la guía de BPC.

7.1.1 Documentos Esenciales.

Los documentos esenciales que se presentan a continuación, están clasificados por la presente guía en tres clases de acuerdo a la etapa en la que son emitidos, estas etapas son:

- a) Antes de que el estudio clínico empiece.
- b) Durante el estudio clínico.
- c) Cuando el estudio clínico concluye.

En los siguientes puntos se enlistarán los documentos descritos en la guía de BPC sirviendo a la clasificación anterior y se detallará su naturaleza frente al estudio.

Cabe resaltar que las siguientes descripciones corresponden a lo descrito en la guía de BPC, posteriormente se analizarán los requerimientos establecidos en el marco regulatorio nacional.

7.1.1.1 Antes de que el estudio clínico empiece.

Durante esta etapa, estos documentos deberán ser generados y archivados en el expediente antes de que inicie formalmente el estudio clínico. Se presenta la lista:

1. Manual del Investigador

Es una compilación de datos clínicos y no clínicos del producto de investigación que son relevantes para el estudio clínico con el objetivo de facilitar el entendimiento por parte del personal involucrado en el estudio clínico. Dichos datos contemplan la dosis, el intervalo y frecuencia de dosis, vías de administración y procedimientos del monitoreo entre otras. Esta guía menciona la información mínima que debe estar presente en dicho documento, aunque esto depende directamente de la etapa del estudio en la que se encuentre, entre la información mínima que debe estar presente en el manual del investigador destacan:

- Página de presentación donde se identifique el patrocinador y el producto de investigación.

- Acuerdo de confidencialidad.
- Resumen breve.
- Introducción.
- Propiedades físicas, químicas y farmacéuticas y formulación.
- Estudios pre clínicos.
- Efectos en humanos.
- Resumen de resultados y guía para el investigador.

Este documento resulta de gran importancia y generalmente es propiedad del patrocinador, la guía de BPC establece que este documento tendrá que estar sujeto a revisión y evaluación por parte del comité de investigación / comité de ética en investigación y autoridades regulatorias cuando se requiera.

2. Protocolo firmado y enmiendas del mismo si las hubiese.

Es el documento en el que se describen los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas, y la organización del estudio, generalmente en este documento se describen los fundamentos y antecedentes del estudio.

Los contenidos de este protocolo generalmente incluyen los siguientes temas, sin embargo información específica para cada sitio puede ser añadida en acuerdos separados u otros documentos referenciados.

- Información General
- Antecedentes
- Objetivos y propósitos del estudio
- Diseño del estudio
- Selección y Retiro de los sujetos
- Tratamiento de los sujetos
- Evaluación de la eficacia
- Evaluación de la seguridad
- Métodos estadísticos
- Acceso directo a documentos fuente
- Control y aseguramiento de la calidad
- Principios éticos
- Manejo de datos y almacenamiento de registros

- Financiamiento y seguro
- Política de publicación
- Suplementos

Las enmiendas del protocolo se refieren a descripciones escritas de cambios o una aclaración formal de él.

Generalmente el protocolo es propiedad del patrocinador y es de carácter confidencial. Para que un estudio pueda iniciar la guía describe que es imprescindible la revisión y aprobación de este documento por parte de los comités de investigación y/o ética en investigación, así como la autorización por parte de las autoridades regulatorias.

3. Formato del Consentimiento Informado

Es un documento en el que sujeto voluntariamente confirma sobre su disposición a participar en un estudio clínico particular sólo después de haber sido informado de todos los aspectos del estudio que son relevantes para la decisión del sujeto de participar o no.

Este documento deberá estar apegado a las BPC y los principios éticos que de ella emanan. Antes de que el estudio clínico inicie, este documento deberá tener la aprobación escrita por parte del comité de investigación / ética en investigación. El formato del consentimiento informado deberá proveer una explicación de los siguientes puntos:

- El estudio clínico implica investigación.
- Propósito del estudio.
- Los tratamientos del estudio y la probabilidad de asignación de modo aleatorio a cada tratamiento.
- Los procedimientos del estudio a seguir, incluyendo procedimientos invasivos.
- Responsabilidades del sujeto.
- Aspectos del estudio que son experimentales.
- Los riesgos e inconvenientes previsibles para el sujeto.
- Los beneficios esperados e incluso cuando no haya beneficio clínico previsto.

- Los procedimientos alternativos del estudio que pueden estar disponibles para el sujeto así como, sus beneficios o riesgos potenciales.
- La compensación en caso de alguna lesión relacionada con el estudio.
- Gastos anticipados para el sujeto al participar en el estudio.
- Que su participación es voluntaria y que puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin penalidad o pérdida de los beneficios.
- Que sus registros médicos originales podrán ser sujetos a revisión sin violar su confidencialidad, a medida que los permita las autoridades regulatorias aplicables, y una vez firmado por el sujeto / representante legal, autoriza el acceso.
- Que los registros en los que se identifique a el sujeto, se mantendrán de manera confidencial a medida que lo permita las autoridades regulatorias, si los resultados del estudio son publicados, la identidad del sujeto se mantendrá anónima.
- La persona a contactar para obtener información del estudio y consultar sus derechos y a quién contactar en caso de una lesión relacionada al estudio.
- Las circunstancias bajo las cuales puede terminar su participación en el estudio.
- El tiempo estimado del estudio en el que este participando.
- El número aproximado de los sujetos que se encuentren el estudio.

4. Documentos con información que se pretenda otorgar a los sujetos de investigación.

Estos documentos van desde trípticos, folletos, tarjetas de visita entre otros, los cuales se otorgarán a los sujetos, estos documentos deberán proveer la información adecuada para respaldar adecuadamente sobre su capacidad para dar su consentimiento plenamente informado. Estos documentos también serán revisados por los comités.

5. Anuncio para el reclutamiento de los sujetos de investigación (si se usa).

Este documento al igual que los anteriores, también será evaluado por los comités de investigación / ética en investigación a modo de asegurar que las medidas de reclutamiento son las apropiadas y no son restrictivas.

6. Aspectos Financieros del Estudio.

Entre una de las responsabilidades del patrocinador se encuentra el financiamiento del estudio clínico, el cual queda descrito en este documento como un acuerdo entre el investigador / institución y el patrocinador.

7. Declaración de Seguro (si se requiere).

Si se requiere por la autoridad regulatoria, el patrocinador deberá proveer declaración de seguro para la compensación de los sujetos ante alguna lesión relacionada al estudio clínico.

8. Contrato firmado entre las partes involucradas.

Es un documento escrito, fechado y firmado por dos o más partes involucradas que establece el acuerdo sobre la delegación y distribución de tareas y responsabilidades, este contrato usualmente se realiza entre el investigador / institución y el patrocinador, investigador / institución y una OIC o entre el patrocinador y una OIC.

9. Dictamen del comité de investigación / comité de ética en investigación.

Es el documento donde se detalla por escrito los puntos de vista del comité ante documentos revisados, esto lo realiza como parte de sus responsabilidades.

Entre los documentos revisados se encuentran:

- Protocolo y enmiendas
- Manual del Investigador
- Formato de Consentimiento Informado
- Información que se pretenda otorgar a los sujetos.
- Aviso sobre reclutamiento de los sujetos
- Compensación del Sujeto.

10. Composición de los comités de investigación / ética en investigación.

Documento en el que se especifica que el comité está constituido en lo establecido en las BPC.

11. Autorización por parte de las autoridades regulatorias.

Documentos en donde se autoriza el estudio clínico a realizar por parte de las autoridades regulatorias, estas autorizaciones deben estar presentes antes de que se inicie el estudio.

12. Curriculum Vitae u otro documento que avale la aptitud del investigador.

El propósito de estos documentos es el asegurar la aptitud y experiencia del investigador así como de su equipo de trabajo, además debe cumplir con los requerimientos por parte de las autoridades regulatorias.

13. Valores y rangos de procesos médicos, de laboratorio o técnicos.

Es el documento en donde se establecen los valores o rangos para una prueba.

14. Documentos que avalen procedimientos médicos, de laboratorio y técnicos.

Aquellos documentos donde avale que las instalaciones son competentes para realizar las pruebas experimentales requeridas y que los resultados sean confiables. Entre estos documentos se encuentran:

- Certificaciones
- Acreditaciones
- Sistema de Gestión de la Calidad.

15. Muestra de etiqueta del producto de investigación.

Son documentos necesarios para demostrar ante las autoridades regulatorias el cumplimiento del etiquetado del producto así como las instrucciones proporcionadas de su uso.

16. Instrucciones para el manejo del producto de investigación y materiales relacionados al estudio (si no se incluyen en el protocolo o manual del investigador)

En donde se describen las instrucciones del uso, almacenamiento, embalaje, dispensación y disposición del producto de investigación o materiales relacionados al estudio.

17. Registros de envíos de los productos de investigación y materiales relacionados con el estudio.

Indispensables para rastrear el producto / materiales del estudio y llevar una adecuada contabilidad.

18. Certificado de análisis de los productos de investigación que han sido enviados.

Documento donde se certifica la identidad, pureza del producto de investigación a ser usado en el estudio clínico.

19. Procedimiento de decodificación para ensayos ciegos.

En caso de emergencia, este documento proveerá la manera de identificar un producto dentro del estudio sin romper las condiciones del mismo.

20. Lista maestra de aleatorización.

En el que se describe el método a usarse de aleatorización.

21. Reporte del monitoreo pre estudio clínico.

Dentro de las responsabilidades del monitor se encuentra una visita que este debe realizar para corroborar que las instalaciones son adecuadas para la ejecución de un estudio clínico, el documento que el monitor genera tras la visita es el reporte del monitoreo pre estudio clínico.

22. Informe de monitoreo de iniciación de estudio.

Documento en el que establece que los procedimientos a seguir en el estudio han sido revisados por el investigador y su equipo.

Del punto 1 al punto 22 son los documentos que deben ser generados, algunos autorizados y estar presentes en el EMEC antes de que se inicie el estudio, una vez iniciado se generarán lógicamente más documentos los cuales a continuación se describen.

7.1.1.2 Durante el estudio clínico.

Una vez el estudio comience, los siguientes documentos deberán ser añadidos como evidencia de que toda la nueva información relevante este documentada y actualizada, a medida que esté disponible.

1. Actualización del manual del investigador.

Durante el estudio puede surgir nueva información acerca del producto de investigación, por lo cual debe ser actualizado el manual del investigador

2. Cualquier revisión de documentos.

A medida que un estudio clínico es realizado, nuevas fuentes de información podrán estar disponibles y dependiendo del nivel de significancia de la nueva información hallada se podrá sugerir cambios a documentos como protocolo, consentimiento informado, información para los sujetos, anuncios sobre el reclutamiento entre otros. Esto tiene como finalidad asegurar el bienestar de los sujetos así como los resultados obtenidos.

3. Dictamen del comité de investigación / comité de ética en investigación.

Como se mencionó en el punto 7.1.1.1 los comités tienen la responsabilidad de evaluar y dar su opinión ante ciertos documentos antes de iniciarse el estudio, ahora bien, durante el estudio los documentos ya aprobados están sujetos a enmendarse debido a nueva información disponible, por lo que deben tener la aprobación previa de los comités ante una enmienda oportuna, aunque existen ciertas excepciones.

4. Autorización por parte de las autoridades regulatorias.

Previa a la autorización por parte de las autoridades regulatorias de un documento, al tener este documento una enmienda, se requerirá autorización de la enmienda del documento ya autorizado o lo aplicable por las autoridades regulatorias.

5. Curriculum Vitae u otro documento que avale la aptitud de algún nuevo investigador

6. Actualizaciones de valores y rangos de procesos médicos, de laboratorio o técnicos

7. Actualización de documentos que avalen procedimientos médicos, de laboratorio y técnicos.

8. Documentos de envíos de los productos de investigación y materiales relacionados con el estudio.

9. Certificado de análisis de nuevos lotes de productos de investigación que han sido enviados.

10. Reportes de Visita de Monitores

Este documento es realizado por el monitor después de una visita al sitio de investigación o algún tipo de comunicación relacionada al estudio. Este reporte deberá incluir un resumen de lo el monitor revisó añadiendo declaraciones con respecto a los hallazgos significativos, desviaciones, deficiencias, conclusiones, acciones tomadas o por tomar y acciones recomendadas con el objetivo de asegurar el cumplimiento de la práctica.

11. Comunicaciones relevantes a parte de las visitas de sitio.

Estos documentos podrán ser cualquier acuerdo con respecto a la administración del estudio, ejemplo: Cartas, Notas de una reunión o notas de llamadas telefónicas.

12. Consentimientos Informados Firmados.

El consentimiento informado ya deberá estar firmado personalmente por el sujeto de investigación o su representante legal y por la persona quien atendió en el proceso del consentimiento informado.

13. Documentos fuente.

Se le denomina documentos fuente a los documentos originales con información o registros. Ejemplos: Registros hospitalarios, registros clínicos, notas de laboratorio, diarios del sujeto, recetas de farmacia entre otras.

14. Forma de Reporte de Caso (CRF) firmados, fechados y completos.

El objetivo de este formato es el registro oportuno de toda la información requerida por el protocolo para cada sujeto de investigación, el llenado es responsabilidad del investigador quien debe asegurar la precisión, legibilidad y puntualidad del registro.

15. Correcciones al CRF

Cualquier cambio o corrección al CRF debe de estar fechado, rubricado y explicado, además no debe ocultar la originalidad del documento.

16. Notificación por el investigador al patrocinador de un evento adverso serio y reportes relacionados.

Cuando presente un evento adverso serio y no se encuentre contemplado en la literatura el investigador deberá reportarlo inmediatamente al patrocinador, esta notificación deberá estar documentada.

17. Notificación por el patrocinador y/o investigador hacia las autoridades regulatorias y comités ante una inesperada reacción adversa seria u otra información sobre su seguridad.

Retomando el punto anterior, el investigador también deberá cumplir con los requerimientos regulatorios a lo que compete el reporte ante una inesperada reacción adversa seria.

18. Notificación por el patrocinador hacia el investigador de información sobre la seguridad.

Como parte de las responsabilidades del patrocinador se encuentra la evaluación de la seguridad de los productos en investigación. Debe notificar a los investigadores y a la autoridad regulatoria sobre hallazgos que puedan impactar negativamente la seguridad de los sujetos, el desarrollo del estudio o alterar la aprobación de los comités.

19. Reporte anual o interino hacia los comités y autoridades regulatorias.

Es un documento elaborado por el investigador con ayuda del patrocinador en el que se resume el estado del estudio y este reporte es sometido ante los comités y la autoridad regulatoria.

20. Registro de detección de sujetos.

Documento en el que se identifican a los sujetos que han entrado en la evaluación previa al estudio clínico.

21. Lista de códigos para la identificación de sujetos.

Esta lista confidencial perteneciente al investigador / institución que permite revelar la identidad de los sujetos que se encuentren dentro del estudio.

22. Registro de inscripción de sujetos.

Es el documento en el que se inscriben los sujetos usando un número.

23. Inventario del sitio de los productos de investigación.

En este documento demuestra el uso adecuado de los productos de investigación de acuerdo al protocolo.

24. Hoja de firmas.

Es el documento en donde se establecen las rubricas, iniciales o firmas de las personas autorizadas a hacer correcciones en los CRF.

25. Registro de fluidos corporales retenidos o muestras de tejidos.

En este registro se localiza e identifica las muestras de los sujetos, estas muestras se encuentran retenidas por si un ensayo necesitara ser repetido.

Estos documentos se encuentran en un constante dinamismo, lo cual resulta de gran importancia ya que se debe contar con sistemas eficaces para salvaguardar estos documentos y tener una trazabilidad confiable.

7.1.1.3 Cuando el estudio clínico concluye.

Cuando el estudio clínico llega a su fin, los siguientes documentos deberán estar presentes junto a los documentos descritos en los puntos 7.1.1.1 y 7.1.1.2.

A continuación se enlistan y se describe su importancia.

1. *Inventario del sitio de los productos de investigación.*

Son los documentos en los que se detalla la cantidad de productos de investigación que han sido recibidos, dispensados y devueltos por los sujetos para que posteriormente sean devueltos al patrocinador.

2. *Documento que avale la destrucción de los productos de investigación.*

En este documento se hace constar la destrucción de los productos de investigación no utilizados por el patrocinador o que aún se encuentren en los sitios de investigación.

3. *Lista completa de códigos para la identificación de los sujetos.*

Se deberá contar con esta lista que es propiedad del investigador / institución por si se requiere un seguimiento de algún paciente, esta lista es confidencial y se deberá mantener por un periodo acordado.

4. *Certificado de Auditoría.*

A los documentos que avalen que esta actividad fue realizada.

5. *Reporte de cierre final por el monitor.*

Dentro de las responsabilidades del monitor, este emite un reporte que especifique que todas las actividades relacionadas al cierre de un estudio estén completas y que los documentos esenciales se encuentran en expedientes apropiados.

6. *Documentación de asignación de tratamiento del producto de investigación y documentación para su decodificación.*

Son los documentos generados por el investigador / institución que se envían al patrocinador para decodificar algún procedimiento que haya ocurrido.

7. Reporte final por el investigador a los comités y autoridades regulatorias.

En este documento el investigador debe de proporcionar a los comités y a la autoridad regulatoria cuando se requiera, un resumen de los resultados del estudio.

8. Reporte del estudio clínico.

El patrocinador elabora este documento donde se detallan e interpretan los resultados del estudio y este documento, si se requiere, deberá ser entregado a las autoridades regulatorias.

Todos los documentos anteriores son emitidos a lo largo de un estudio clínico por el personal involucrado, es proceso muy dinámico que debe contar con sistemas eficaces para asegurar la presencia de estos documentos en el expediente ante alguna oportuna auditoría o inspección / verificación.

A manera de cumplir con los objetivos planteados en este trabajo, en el siguiente punto se analizan los documentos requeridos particularmente por el marco regulatorio mexicano en materia de investigación para la salud.

7.2 Marco Jurídico Mexicano en materia de Investigación para la Salud.

Como se ha mencionado anteriormente, en México la autoridad regulatoria en materia de investigación para la salud compete directamente a la Secretaría de Salud a través de su órgano desconcentrado COFEPRIS el cual opera bajo la legislación emitida por el gobierno mexicano.

En materia de investigación para la salud, el gobierno mexicano cuenta con diversas disposiciones jurídicas aplicables, como son la Ley General de Salud (LGS), el Reglamento de la LGS en materia de investigación para la salud (RLGSMIS), 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, Acuerdos de la materia publicados en el Diario Oficial de la Federación, y Guías en donde se establecen lineamientos y requisitos para desarrollar actividades de investigación para la salud en seres humanos. Todos estos instrumentos jurídicos poseen diferente nivel jerárquico y tienen diferentes ámbitos de competencia esto debido a su emisión, lo cual es determinante para la ejecución e implementación de estos, a continuación se presenta un diagrama que representa la jerarquía de los instrumentos jurídicos ya mencionados.

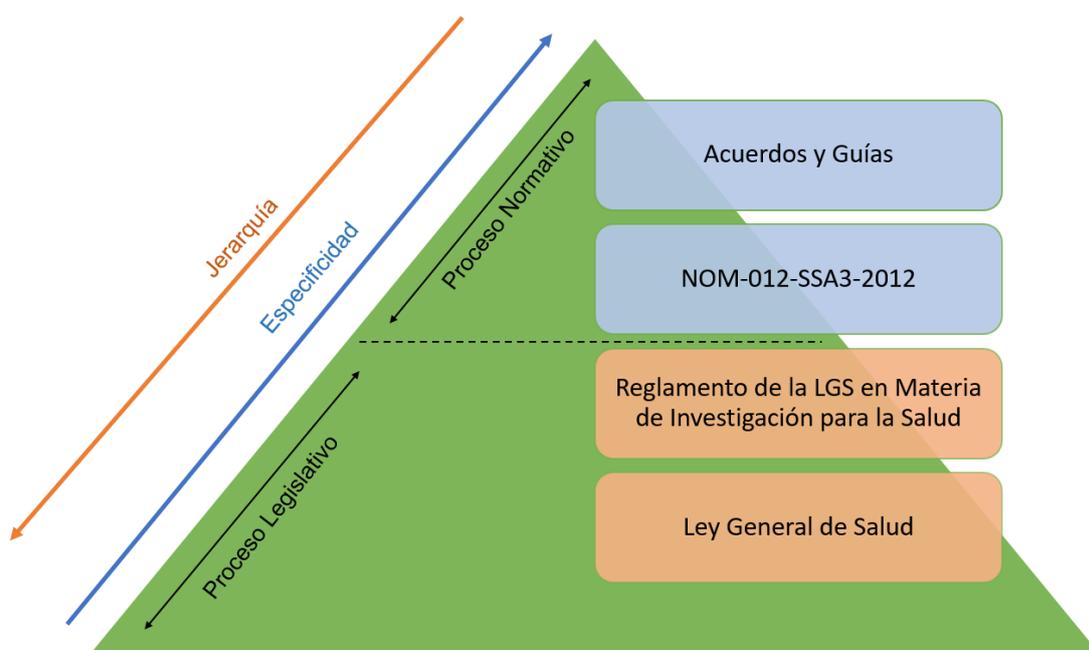


Diagrama 2. Pirámide de Kelsen. Se ilustran los diferentes niveles de jerarquía de los instrumentos jurídicos del marco regulatorio en materia de investigación para la salud. La LGS y el RLGSMIS son emitidos gracias al proceso legislativo mientras que las NOM-012-SSA3-2012, acuerdos y guías nacen del proceso normativo, es decir, son emitidos bajo diferentes

procesos normativos. La línea naranja indica la jerarquía de estos instrumentos, el mayor grado de jerarquía representada es la LGS, mientras que el de menor grado pertenece a acuerdos y guías. La línea azul indica el grado de especificidad. Correlacionando el grado de jerarquía con el grado de especificidad se dice que entre menor sea el grado de jerarquía mayor es el grado de especificidad.

A continuación se analizan los instrumentos jurídicos mencionados anteriormente dentro del marco regulatorio nacional en materia de investigación para la salud con el fin de encontrar el fundamento jurídico de los documentos que son imprescindibles ante una autorización y/o verificación por parte de la autoridad sanitaria mexicana.

7.2.1 Ley General de Salud.

La ley General de Salud (LSG) es el instrumento normativo donde se establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud, tiene el objetivo de proteger el derecho a la salud que tiene toda persona en los términos que establece el artículo 4º de la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos, es de aplicación en toda la república mexicana y sus disposiciones son de carácter público e interés social (LGS, 2018).

Esta Ley cuenta con 18 títulos, que dentro de ellos destaca, por objetivos de este trabajo, el Título Quinto “*Investigación para la Salud*”. En este título describe las actividades que comprende la investigación para la salud, las acciones encaminadas al funcionamiento de establecimientos públicos destinados a la investigación para la salud, constitución de comités, creación de un inventario actualizado nacional, responsabilidades de los profesionales de la salud quienes realicen tales actividades, así como las bases que se deben seguir cuando la investigación se realice en seres humanos.

Dentro de todas las bases comprendidas en este título cabe resaltar la siguiente:

- *Consentimiento Informado.*

En su artículo 100 fracción IV de la LSG establece que se debe contar con un consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o de su representante legal, una vez enterado

de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud.

En el mismo título quinto, se establecen los requisitos para una autorización con fines de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos 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 siguiente documentación:

- Solicitud por escrito.
- Información básica farmacológica y preclínica del producto.
- Estudios previos de investigación clínica.
- Protocolo de investigación.
- Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

7.2.2 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

El presente reglamento es expedido ante la necesidad de tener un control de las actividades realizadas a lo largo de una investigación para la salud a modo de obtener una mayor eficacia evitando así riesgos a la salud de las personas que participen. Tiene por objetivo proveer, a la esfera administrativa, el 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.

Este reglamento se desarrolla a lo largo de 10 títulos en los cuales abarca lineamientos como: disposiciones generales, aspectos éticos, investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico terapéuticos y de rehabilitación, de la investigación farmacológica, terceros autorizados, de la bioseguridad de las investigaciones, de los comités internos de las instituciones de salud, de la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud, de la investigación que incluya la utilización de animales de experimentación, de las medidas de seguridad y por último del seguimiento y observancia.

En su título tercero “*de la investigación de los nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación*” establece que, las personas interesadas en desarrollar actividades de investigación para la salud deberán obtener la autorización por la secretaría de salud, a lo cual deben presentar su solicitud por escrito anexando los siguientes documentos:

- *Protocolo de investigación.*

El cual deberá contener un análisis objetivo y completo de los riesgos involucrados, comparados con los riesgos de los métodos de diagnóstico y tratamiento establecidos y la expectativa de las condiciones de vida del sujeto con y sin el procedimiento o tratamiento propuesto.

- *Carta de aceptación del titular de la institución.*

En donde exprese el lugar donde se efectuara la investigación.

- *Carta de aceptación del investigador principal.*

En la que exprese su responsabilidad para conducir la investigación.

- *Dictamen de los Comités.*

Dictamen de carácter favorable de los comités de investigación, de ética en investigación y cuando aplique, el comité de bioseguridad.

- *Descripción de los recursos.*

En donde se detallen los recursos disponibles para desarrollar la investigación, incluyendo áreas, equipo y servicios auxiliares de laboratorios y gabinetes.

- *Recursos para el manejo de urgencias médicas.*

En este documento se deberán describir los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.

- *Historial profesional del investigador principal.*

Debe incluir documentos que avalen su preparación académica, producción científica representativa y práctica clínica o experiencia en el área de la investigación propuesta.
- *Historial profesional del personal.*

Aquella documentación que compruebe la preparación académica y experiencia del personal médico, paramédico y otros expertos que participarán en las actividades de la investigación a autorizar.
- *Información farmacológica básica y preclínica del medicamento.*

Documento en donde se incluyan características físico-químicas, actividad farmacológica, toxicidad, farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y excreción del medicamento en diferentes especies de animales; frecuencias, vías de administración y duración de las dosis estudiadas que pueden servir como base para la seguridad de su administración en el ser humano; también se requerirán estudios sobre mutagénesis, teratogénesis y carcinogénesis.
- *Información previamente obtenida sobre farmacología clínica.*

Cuando los hubiere, en donde se detalle la información previamente obtenida sobre farmacología clínica en casos de las fases II, III y IV y pruebas de disponibilidad cuando se requieran.

Y demás documentos que señalen las disposiciones jurídicas aplicables.

Ahora bien, en el Título Sexto “*De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud*” establece las responsabilidades del investigador principal una vez que la investigación ha sido autorizada por la secretaría de salud. Entre todas sus responsabilidades y atribuciones descritas, resaltan las siguientes:

- Es atribución del investigador principal el documentar y registrar todos los datos generados durante el estudio, así como formar un archivo sobre el estudio que contendrá el protocolo, las modificaciones al mismo, las

autorizaciones, los datos generados, el informe final y todo el material documental y biológico susceptible de guardarse.

- Tendrá que elaborar y presentar informes parciales y finales de la investigación.
- Al término de la ejecución de la investigación, el investigador tendrá de presentar al comité de investigación un informe técnico que incluya los elementos que establezcan las disposiciones jurídicas aplicables.

7.2.3 Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

La presente norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico de acuerdo con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para 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 rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos (NOM-012-SSA3-2012, 2013).

Se entiende como autorización de un protocolo de investigación para la salud en humanos, al acto administrativo mediante el cual, la Secretaría de Salud permite al profesional de la salud la realización de actividades de investigación para la salud, dichas actividades que necesitan una autorización están categorizadas en fases (de la I a la III) definidas por el RLGSMIS. Cabe mencionar que esta norma no contempla la fase IV definida por el RLGSMIS ya que, para esta fase, el producto de investigación se encuentra comercializado.

Para fines prácticos y tomando como referencia la clasificación de los documentos esenciales descritos en el punto 7.1.1 de este trabajo, se categorizarán los documentos descritos a lo largo de la presente norma como:

- a. Antes de obtener la autorización del protocolo de investigación.
- b. Durante la ejecución del protocolo de investigación, y
- c. Al finalizar el protocolo de investigación autorizado.

a. Antes de obtener la autorización del protocolo de investigación.

Ahora bien, es en el punto 6 “de la prestación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación” en donde describe los documentos mínimos que deberán ser anexados a la solicitud de autorización de un protocolo de investigación, a continuación se enlistan y detallan conforme a lo establecido en esta norma.

1. Formato de Solicitud de autorización.

Es un formato expedido por la misma Secretaría de Salud que debe llenarse por parte del interesado.

2. Protocolo de Investigación.

La norma define al protocolo de investigación como el documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuesto; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo. Debe contener como mínimo los siguientes elementos:

- Título del proyecto o protocolo de investigación.
- Marco teórico.
- Definición del problema.
- Antecedentes.
- Justificación.
- Hipótesis.
- Objetivo General.
- Material y métodos.
- Diseño: criterios de inclusión y exclusión captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.
- Referencias Bibliográficas.
- Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados.
- Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.

3. Escrito libre.

Deberá ser anexado un escrito libre que contenga la siguiente información:

- Datos de identificación.
Que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación.

- Listado de documentos entre los que se entregarán como mínimo los siguientes:
 - Descripción del nivel de riesgo del estudio.
El nivel del riesgo está definido en el RLGSMIS como la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia del estudio, los clasifica en 3 categorías.
 - Duración prevista.
En donde se deberá señalar mes y año de las fechas estimadas de inicio y término, así como del periodo calculado para el desarrollo de la investigación.
 - Apoyo externo.
Deberá contener los datos de la institución o establecimiento y el tipo de apoyo que se otorgue como recursos humanos, materiales, financieros, de asesoría, información, entre otros.
 - Inscripción de los comités.
Se deberá anexar una copia simple del formato de inscripción de los comités de investigación, de ética en la investigación y cuando se requiera, del comité de bioseguridad.
 - Autorización de la institución.
Es una carta de autorización del titular de la institución o del establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones.

- *Carta de aceptación del patrocinador.*
Es un documento en el que el patrocinador de la investigación acepta las obligaciones y derechos que el protocolo de investigación impone al patrocinador.
- *Dictamen de los comités.*
Es la opinión favorable por parte de los comités de investigación y ética de investigación y cuando se requiera del comité de bioseguridad, mismas de la institución en donde se llevara a cabo la investigación.
- *Recursos para el manejo de urgencias médicas.*
Es una descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas.
- *Consentimiento informado.*
Es un modelo de carta del consentimiento informado que se pretenda otorgar a los sujetos de la investigación.
- *Dictamen por tercer autorizado.*
En su caso, los interesados podrán presentar el dictamen del tercer autorizado cuando así lo deseen y en los términos del artículo 102 de la LGS.

Todos estos documentos deberán ser entregados a la secretaria de salud a través de la COFEPRIS, la cual posee un centro integral de servicios (CIS), es en el CIS donde se entregan estos documentos pero, el área técnica que evalúa, analiza, y en el mejor de los casos, autoriza el protocolo de investigación es la comisión de autorización sanitaria (CAS). Es de importancia mencionar que la autorización de un protocolo de investigación, en términos de la norma, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos.

b. Durante la ejecución del protocolo de investigación.

Ahora bien, en el punto 7 de esta norma “*del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos*” establece las actividades involucradas con el seguimiento de la investigación, el documento imprescindible en dichas actividades es el informe técnico descriptivo de carácter parcial en el cual describe el avance de la investigación y que deberá de ser entregado por el

investigador principal a la secretaría de salud, quien realiza el seguimiento de la investigación como parte de sus actividades contempladas en la vigilancia sanitaria de la misma secretaría, además de una copia a de cada informe a los titulares de los comités

- *Informe técnico descriptivo.*

A continuación se describen elementos mínimos que en el informe debe de contener.

- Datos de identificación.
- Material y métodos.
- Resultados.
- Conclusiones.
- Referencias Bibliográficas.
- Y anexos que el investigador considere necesarios.

Es de importancia mencionar que durante la ejecución del protocolo de investigación, si el investigador principal desea efectuar enmiendas en el diseño metodológico del protocolo (que sirvió de base para la emisión de la autorización original), deberá solicitar a la secretaría de salud una nueva autorización, previo dictamen favorable de los comités que validaron el protocolo inicial, en casos en los que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de inmediato, previa aprobación del comité de ética en investigación y posteriormente con la autorización de la secretaría de salud, todo lo que suscite, deberá tener constancia documental.

c. Al finalizar el protocolo de investigación autorizado.

Al finalizar el protocolo autorizado por la autoridad sanitaria deberá de entregarse un informe de carácter final, que describa los resultados obtenidos, este informe deberá ser entregado por el investigador principal a la secretaría de salud con copia a los comités de investigación, de ética en investigación y en su caso, al comité de bioseguridad. Los requisitos de este informe están descritos en el inciso anterior.

La norma establece que los informes, reportes e información relacionada con la investigación, es información confidencial, así como la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo del protocolo así como en las fases de divulgación de la misma.

Habiendo analizado los diferentes documentos descritos en la LGS, el RLGSMIS, la NOM-012-SSA3-2012, se continúa analizando los documentos necesarios para efectuar un protocolo de investigación según el último nivel jerárquico ilustrado en el *Diagrama 2 Pirámide de Kelsen* que corresponde a acuerdos y guías en la materia.

7.2.4 Acuerdos en la materia.

El “*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*” es un documento expedido por la secretaría de salud, publicado en el diario oficial de la federación (DOF) el día 01 de Julio de 2013 y que entró en vigor el día 25 de Julio de 2014, en el que se detallan y precisan los trámites que deben realizarse ante la secretaría de salud, a través de la COFEPRIS, a manera de obtener certeza y seguridad jurídica. Cabe mencionar que en este acuerdo se establece que la secretaría de salud, a través de la COFEPRIS, no exigirá trámites ni formatos adicionales a los inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios (RFTS) de la comisión nacional de mejora regulatoria (Acuerdo de Trámites, 2014).

Entre la gran variedad de los trámites inscritos en el RFTS que aplica la secretaría de salud, y a modo de cumplir con los objetivos del presente trabajo se encuentran los siguientes trámites:

1. Solicitud de autorización de protocolo de investigación en seres humanos modalidad A. Medicamentos, biológicos y biotecnológicos.

Trámite con homoclave COFEPRIS-04-010-A con fundamento jurídico en los artículos 102 de la LSG y 14 fracción VIII, 31, 62, 69, 71, 73, 88 del RLGSMIS. El presente trámite permite solicitar la autorización para iniciar un protocolo en seres humanos, los documentos que deben incluirse con esta solicitud son los siguientes.

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas.
- Comprobante de pago de derechos.
- Dictamen favorable con antigüedad máxima de 1 año cada uno de los documentos aprobados por los comités (con registro vigente).
- Inscripción de los comités
- Protocolo de investigación inicial.
- Carta de Consentimiento Informado.
- Resumen de la información pre clínica y clínica previamente obtenida (Manual del investigador o documento equivalente).
- Carta de aceptación del titular de la institución.
- Carta de aceptación del patrocinador.
- Descripción de los recursos.
- Recursos para el manejo de urgencias médicas.
- Carta de confidencialidad, de reporte de eventos adversos del investigador principal.
- Historial profesional del investigador principal.
- Documentación legalmente expedida y registrada por las autoridades educativas que acrediten la formación y experiencia del investigador principal.
- Historial profesional del personal.
- Cronograma del estudio.
- Cantidad de Insumos de importación que se requieren en cada etapa del estudio.
- Los demás que señale la regulación sanitaria vigente.

Además de los documentos mencionados, se deben agregar aquellos expedidos por la COFEPRIS con el fin de:

- Comprobar la vigencia de la autorización a los comités de investigación.
- Comprobar la vigencia de la autorización del centro de investigación, presentándose el aviso de funcionamiento o en su caso, licencia sanitaria correspondiente.
- Comprobar la vigencia de la autorización del centro de atención de urgencias médicas presentándose la licencia sanitaria otorgada.

Después de ser sometidos estos documentos al CIS, el documento resultante es la autorización de conducción del estudio u oficio de prevención.

2. Solicitud de modificación o enmienda a la autorización de protocolo de investigación.

Tramite con homoclave COFEPRIS-09-012 con fundamento jurídico en el artículo 116, fracciones II y IV del RLGSMIS. El presente trámite permite solicitar modificaciones o enmiendas a protocolos que ya han sido autorizados por la secretaría de salud, los documentos que deben presentarse ante la presente solicitud son los siguientes:

- Autorización de conducción de Protocolo de Investigación en seres humanos
- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas
- Enmienda al protocolo de investigación (protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma)
- Documentación que avale la modificación solicitada conforme al punto 7.2.2 de este trabajo, los cuales son los documentos descritos del RLGSMIS en su título tercero.
- Protocolo Subsecuente (Inclusión de centros).
- Modificación al oficio (cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el protocolo de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social, equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros).
- Comprobante de pago de derechos productos o aprovechamientos.

Para obtener la autorización de la enmienda al protocolo, deben someterse los documentos anteriores ante el CIS, quien tendrá de 1 a 90 días naturales para su resolución.

Ahora bien, se analizarán las guías disponibles dentro del marco regulatorio en materia de investigación para la salud emitidas por la COFEPRIS para el llenado oportuno de solicitudes. Recordar que estas guías se encuentran en el último nivel jerárquico, que si bien, son los documentos que presentan una mayor especificidad.

7.2.5 Guía de sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos. (Homoclave COFEPRIS 04-010 A)

Como ya se mencionó anteriormente, estas guías son emitidas por la COFEPRIS en donde describe los requisitos para la solicitud de autorización de protocolo de investigación en seres humanos, con la finalidad de homologar los sometimientos (COFEPRIS, 2016). Cabe mencionar que en el artículo 62 del RLGSMIS establece la posibilidad de presentar un dictamen emitido por un tercero autorizado y el presente dictamen deberá ser valorado por la secretaría de salud. Este tercer autorizado es llamado en la guía como “*Unidad Habilitada de Apoyo al Pre dictamen*” (UHAP) y es una opción voluntaria y estratégica para el interesado.

La presente guía se desarrolla a través de 8 módulos en los que describe la documentación a presentarse y las características correspondientes para su sometimiento, las cuales se omitirán en el presente trabajo. A continuación se mencionan los documentos solicitados en cada módulo.

1. Módulo I: Presentación de la Información.
 - Formato de Solicitud

2. Módulo II: Pago de Derechos
 - Comprobante de pago de derechos.

3. Módulo III: Información del Promovente.
 - Carta de aceptación del patrocinador.
 - Carta de descripción de los recursos.

- Carta de seguimiento por parte del patrocinador de la conducción de la investigación.

4. Módulo IV: Información del Protocolo.

- Protocolo de Investigación.
- Modelo de carta de consentimiento informado por escrito.
- Documento de asentimiento informado.
- Cronograma del estudio.
- Carta de descripción de la cantidad total aproximada de insumos que requieren de importación.
- Documento vigente en el que se exprese el fondo financiero o seguro del estudio.

5. Módulo V: Información de los Comités.

- Registro vigente del comité de ética en investigación
- Registro del comité de investigación.
- Cuando aplique, registro del comité de bioseguridad.
- Dictamen favorable emitido por el comité de ética en investigación.
- Dictamen favorable del comité de investigación.
- Cuando aplique, dictamen favorable del comité de bioseguridad.
- Listado de integrantes del comité de ética en investigación.
- Carta de no voto para cada miembro que sea parte del equipo de investigación.
- Carta del comité de seguimiento continuo al estudio por parte del comité.
- Carta expresa de no conflicto de intereses y confidencialidad.

6. Módulo VI: Información de la Institución o establecimiento donde se realiza la investigación para la salud.

- Autorización de funcionamiento, licencia sanitaria o aviso de funcionamiento.
- Carta de autorización para realizar la investigación.
- Descripción de los recursos disponibles

- Para el caso de centros de investigación que celebren convenios para la atención de urgencias médicas con otras instituciones, se incluirá copia simple del convenio vigente.
- Autorización de funcionamiento de la institución para la atención de urgencias.
- Carta de descripción de los recursos disponibles para el manejo de urgencias médicas.

7. Módulo VII: Información del investigador principal y equipo de trabajo.

- Carta de confidencialidad y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos por el investigador principal.
- Resumen del historial profesional del investigador principal.
- Documentación legalmente expedida y registrada por las autoridades educativas que acrediten la formación y experiencia del investigador principal.
- Historial profesional del personal.
- Carta descriptiva de la delegación de responsabilidad del equipo de investigación.

8. Módulo VIII: Información del producto de investigación.

- Manual del investigador o documento equivalente.
- Documento en el que se exprese la información necesaria para asegurar que el producto de investigación cumple con las buenas prácticas de fabricación (BPF) y tienen las características de calidad esperadas de los certificados de buenas prácticas de fabricación (cBPFs)
- Estatus de los estudios de estabilidad.

Después de haber sometido la solicitud, el área técnica llamada Ensayos Clínicos que pertenece al CAS, emitirá un oficio de resolución como autorización o prevención según la evaluación de la información sometida y de los requisitos en materia de investigación para la salud.

7.2.6 Guía para el sometimiento de enmiendas al protocolo de investigación en seres humanos. (Homoclave COFEPRIS 09-012)

Al igual que la guía anterior, este documento es emitido por la COFEPRIS, esta guía tiene por objetivo describir los requisitos para la solicitud de modificación o enmienda al protocolo de investigación, al formato de consentimiento informado y/o asentimiento informado y a la información clínica y/o pre clínica con la finalidad de homologar los sometimientos (COFEPRIS, 2016). Esta guía se desarrolla a través de 6 módulos en los que describe los documentos a presentar para poder ser sometidos ante la autoridad regulatoria. A continuación se mencionan los documentos mencionados en cada módulo de esta guía.

1. Módulo I: Presentación de la información.
 - Formato de solicitud.
2. Módulo II: Pago de derechos.
 - Comprobante de pago de derechos
3. Módulo III: Información del protocolo (enmienda al protocolo o al consentimiento informado).
 - Autorización del protocolo de investigación en seres humanos.
 - Autorización del centro de investigación.
 - Enmienda al protocolo de investigación.
 - Modelo de Carta de Consentimiento informado por escrito.
 - Cuando aplique, documento de asentimiento informado actualizado.
 - Lista de cambios al protocolo, formato de consentimiento informado o asentimiento informado.
4. Módulo IV: Información de los comités.
 - Dictamen favorable emitido por el comité de ética en investigación.
 - Dictamen favorable del comité de investigación.

- En caso que aplique, dictamen favorable del comité de bioseguridad.
 - Carta de no voto para cada miembro que sea parte del equipo de investigación.
5. Módulo V: Información del producto en investigación (enmienda al manual del investigador).
- Enmienda al manual del investigador o documento equivalente autorizado.
 - Listado de cambios a enmendar al manual del investigador o documento equivalente.
6. Módulo VI: Otros.
- Los demás que señale la regulación sanitaria en materia de investigación para la salud en seres humanos.

Es de importancia mencionar que, para enmiendas que afectan a más de un documento y que éstos están relacionados entre sí, se acepta el sometimiento en un solo trámite, en caso que se generen diferentes versiones del modelo de carta de consentimiento por motivos del centro de investigación, éstas deben ser sometidas por separado para autorización.

Después del análisis y descripción de los documentos descritos en el marco regulatorio nacional en materia de investigación para la salud, los cuales son requeridos a lo largo de las actividades mismas de la investigación clínica, se realizará una revisión bibliográfica con el objetivo de encontrar guías y recomendaciones sobre el contenido del EMEC que no estén contempladas en la guía de BPC de la ICH y en el marco regulatorio nacional. Posteriormente se presentará la composición del EMEC unificando todos los documentos mencionados anteriormente.

7.3 Expediente Maestro del Estudio Clínico

El expediente maestro del estudio clínico “EMEC” es la compilación de documentos esenciales generados a lo largo de un estudio clínico, desde la preparación, inicio, conducción hasta el cierre (**diagrama 3**), en otras palabras, relata la historia del estudio (Roy, 2009). Estos documentos esenciales los define la guía de BPC de la ICH como aquellos documentos que individualmente y colectivamente permiten la evaluación de la conducción del estudio y de la calidad de los datos obtenidos. Su importancia es tal que ayudan a demostrar el apego del investigador, patrocinador y monitor con los estándares BPC y con todos los requerimientos regulatorios aplicables (ICH E6 R2, 2016).

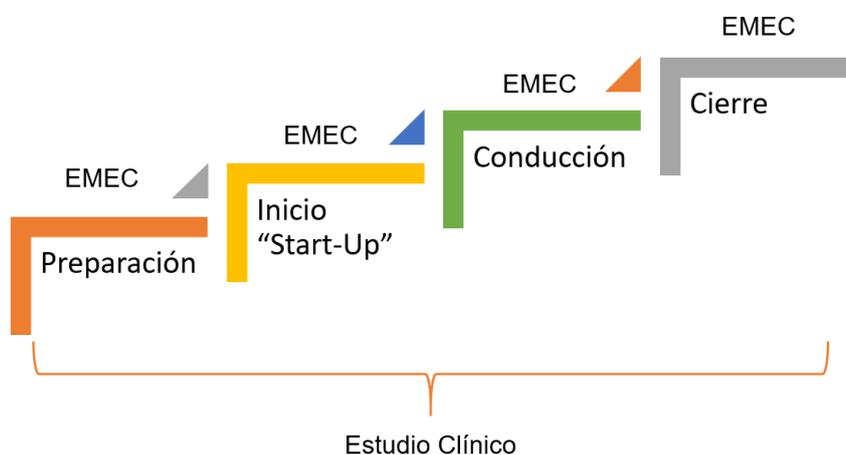


Diagrama 3. Desarrollo de un estudio clínico. A lo largo de las diferentes etapas de un estudio clínico los documentos esenciales deberán estar presentes en el EMEC, el cual ha sido establecido desde el principio, el EMEC deberá de estar actualizado constantemente.

Como se ha mencionado anteriormente, el EMEC deberá establecerse al principio de un estudio clínico en el sitio del investigador / institución y en los sitios del patrocinador, los documentos esenciales que lo integren deben ser guardados de forma segura y accesible a modo de permitir oportunas verificaciones / inspecciones y auditorías.

Los documentos esenciales, presentes en el sitio del investigador / institución y del patrocinador, todos juntos son considerados como la totalidad de un EMEC, el siguiente diagrama muestra la composición de un EMEC completo.

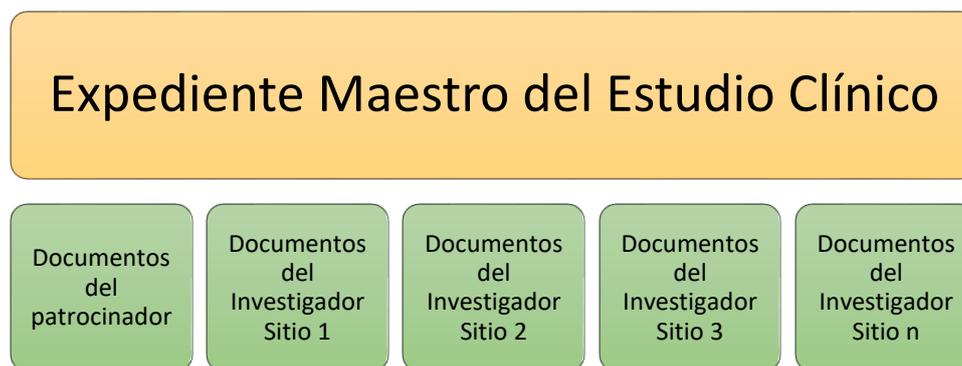


Diagrama 4. Composición de un EMEC completo. Un estudio clínico generalmente se lleva a cabo en diferentes sitios, en diferentes países, e incluso con diferentes patrocinadores. La compilación de los documentos esenciales es primordial para la obtención de un EMEC completo y de calidad. El EMEC completo será el recurso único y final de los documentos del estudio. (Schüler, 2015).

Uno de los problemas que enfrentan día con día los patrocinadores e investigadores es la correcta recopilación de documentos generados a lo largo del estudio, anteriormente, cuando la tecnología no era una herramienta como lo es hoy, los EMECs consistían en compendios de papel, en el que habían documentos duplicados, sistemas de archivo múltiples, variables y aislados, no había una gestión correcta del intercambio de información y las inspecciones por parte de la autoridad competente se obstaculizaba por sistemas deficientes en el almacenamiento de información (Roy, 2009), es por esto que se necesitaban sistemas eficientes y fue con el nacimiento de las TICs que se incorporó el expediente del estudio clínico electrónico (eEMEC) “eTMF” por sus siglas en inglés (Electronic Trial Master File).

Este eEMEC es una combinación de hardware, software, procesos y recursos humanos, el cual contiene documentos digitales en su formato original firmados electrónicamente, registros que han sido digitalizados desde su formato original, así como el escaneado de documentos en papel con firmas manuscritas, y ofrece un beneficio significativo para todas las partes interesadas (patrocinadores, sitios de investigación, autoridades regulatorias) apoyando la excelencia en el estudio clínico. El valor agregado de la implementación del eEMEC es un beneficio doble, ya que mejora el proceso de datos y la seguridad de ellos (Roy, 2009), siendo un sistema interactivo el cual proveerá la información correcta a la

persona correcta, cumpliendo con los requisitos de privacidad y propiedad de datos.

Al tener tal importancia este eEMEC, deberá contar con un proceso validado, con procedimientos normalizados de operación y el personal involucrado, debe tener un entrenamiento apropiado.

La implementación en el uso del eEMEC en estudios clínicos obliga a considerar, planificar y llevar a cabo actividades adicionales en la creación y mantenimiento de los EMEC, entre las que destacan:

1. Crear un plan para el EMEC.
2. Definir la estructura del EMEC, nomenclatura a utilizar e identificar los documentos cuyo formato original sea electrónico.
3. Verificar los escáneres a utilizar y la calidad de las imágenes generadas
4. Asegurar que el sistema dispone de una herramienta de búsqueda de documentos ágil y certera.
5. Asegurar la trazabilidad de un documento con el objetivo de conocer su exacta localización de documentos originales en papel.
6. Realizar entrenamiento en el uso del sistema eEMEC.
7. Definir los perfiles de usuarios, incluyendo el perfil destinado a inspectores / verificadores y auditores.
8. Realizar copias de seguridad, que no se realizan en los documentos en papel.
9. Introducir controles de calidad y tolerancia (Hecht, 2015).
10. Validar el sistema, si éste incluye documentos esenciales según las BPC.
11. Mantenimiento del sistema mientras el ensayo clínico está desarrollándose.
12. Infraestructura o software necesario para acceder al eEMEC, en el momento del ensayo y en el futuro (Arroyo, 2018).

El eEMEC mejora el cumplimiento y la eficiencia del sitio ya que todos los documentos se encuentran en un solo lugar, mejora el cumplimiento y la eficiencia del patrocinador ya que el eEMEC habilita las visitas remotas de monitoreo, disminuye el riesgo para el patrocinador al incrementar la visibilidad de documentos dentro del sitio, permitiendo mejorar la consistencia en todos los sitios en donde se desarrolle el estudio (Schüler, 2015).

7.4 Guías Internacionales de Expediente Maestro del Estudio Clínico.

Históricamente, y aún en la actualidad, no existe un estándar de estructura del EMEC aunque suele haber un índice común en cada compañía definido a través del correspondiente procedimiento normalizado de trabajo, la variabilidad entre compañías es enorme (Arroyo, 2018).

Es por esto que diferentes agencias reguladoras alrededor del mundo han tenido la necesidad de emitir recomendaciones para la constitución y contenido del EMEC contemplando las BPC de la ICH, ejemplo de estas recomendaciones se tienen el Modelo de Referencia del EMEC “TMF Reference Model” de la Asociación de Información de Medicamentos “DIA” por sus siglas en inglés (Drug Information Association), la guía de BPC en relación al cumplimiento del EMEC en contenido, manejo, archivo, auditoría e inspección de estudios clínicos “guideline on good clinical practice compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials” de la Agencia Europea de Medicamentos “EMA” Por sus siglas en inglés (European Medicines Agency) así como recomendaciones por la Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud “MHRA” por sus siglas en inglés (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) para cumplir con las expectativas del EMEC.

A continuación se mencionan las principales recomendaciones por las diferentes agencias / asociaciones mencionadas anteriormente.

7.4.1 Asociación de Información de Medicamentos “DIA”

El modelo de referencia del EMEC nace gracias a la asociación de información de medicamentos DIA quien tuvo la iniciativa de desarrollar una taxonomía estandarizada que describe la organización y la definición del contenido del EMEC utilizando nomenclatura estándar (DIA, 2015).

El equipo del *modelo de referencia del EMEC* actualmente está compuesto por aproximadamente 450 representantes de más de 200 compañías bio farmacéuticas, organizaciones de investigación por contrato (OICs), consultorías, proveedores técnicos, grupos de la industria, atención médica,

instituciones académicas y agencias reguladoras. El Modelo de referencia del EMEC es un consenso que incluye todos los documentos, de acuerdo con la opinión de la industria y las buenas prácticas. Cabe mencionar que este modelo es una referencia para la industria y no debe considerarse en ningún momento obligatorio, sino como una oportunidad para la estandarización del EMEC en toda la industria. El principal objetivo de este modelo es proporcionar una interpretación única y unificada de las diferentes regulaciones a través de una lista de documentos que aceptaría gran parte de la industria.

De la composición de este modelo, organiza los “artefactos” en zonas y en secciones, adicionalmente para cada documento se puede definir un nivel (estudio, sitio, país) y la propiedad del documento (Investigador y/o patrocinador) **diagrama 5** (Schüler, 2015). Un artefacto es el tipo de documento que se espera encontrar en el EMEC, tanto en el sitio del investigador como del patrocinador.

Los artefactos son organizados primero en zonas en las que se agrupan artefactos similares, estas zonas son:

1. Manejo del Estudio.
2. Documentos centrales del estudio.
3. Regulatorios.
4. Aprobaciones de Comités.
5. Manejo del Sitio.
6. Producto de Investigación y suministros.
7. Reportes de Seguridad.
8. Pruebas locales y centrales.
9. Terceros.
10. Manejo de información.
11. Documentos estadísticos.

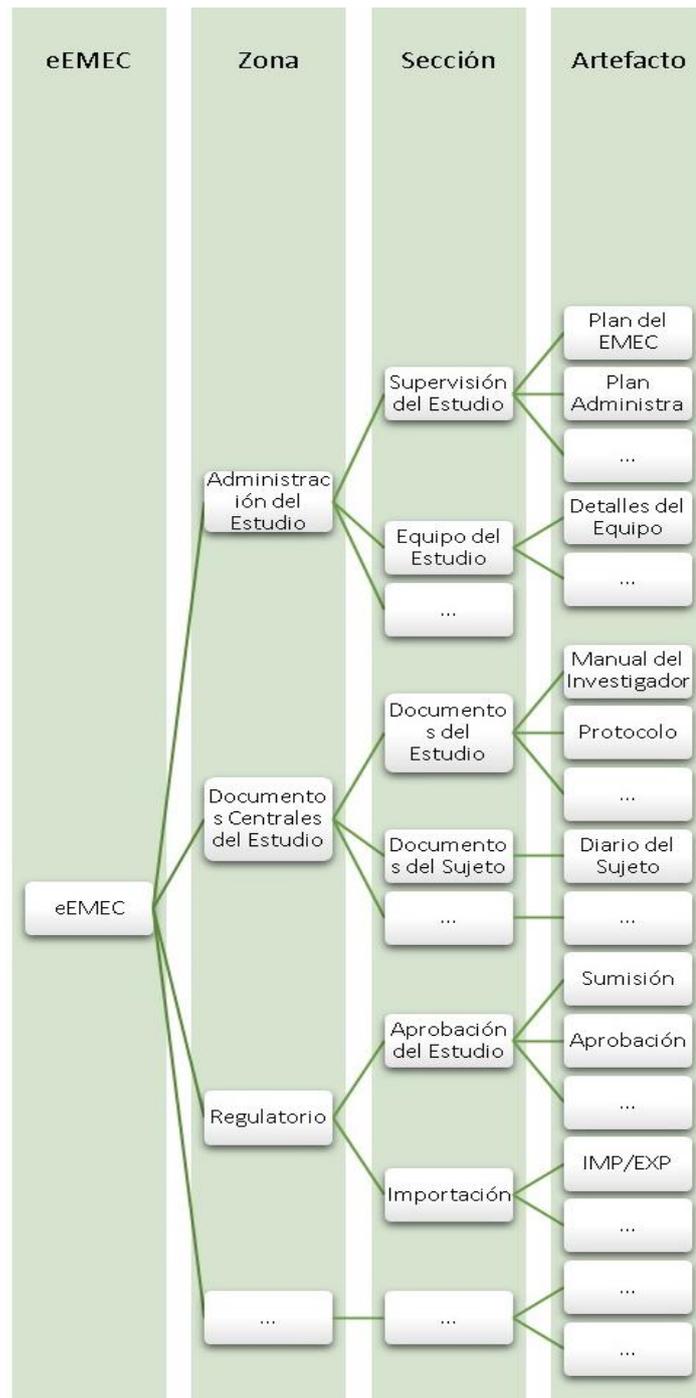


Diagrama 5. Organización de los documentos esenciales presentes en el EMEC según el Modelo de referencia de la DIA. La clasificación incluye 11 zonas de las que surgen diferentes secciones y de cada sección incluye cierto número de artefactos. El número total de artefactos considerados en el presente modelo versión 3.0 son 258 diferentes artefactos.

|  | | TMF Reference Model | | | TMF RM Website | Version 3.0 | 16-jun-15 | |
|---|------------------|----------------------------|---------------------|-------------------|-----------------------------------|--|---|--|
| Zone # | Zone Name | Section # | Section Name | Artifact # | Artifact name | Alternate names (artifact also commonly known as) | Definition / Purpose | Sub-artifacts (examples of document types different from the artifact provided, overwrite with your company-specific records) |
| 01 | Trial Management | 01,01 | Trial Oversight | 01.01.01 | Trial Master File Plan | Records Management Plan Central File Maintenance Plan Filing instructions Filing and archive plan | To describe how records for the trial will be managed and stored during and after the trial, including study-specific processes and documentation for archiving and destruction. To include TMF filing structure to be used. May include TMF content list, filing structure and chain of custody records. Artifact can include any evidence of plan execution including, but not limited to: plan, reports, checklists, etc. | Core Document List TMF Report TMF Transmittal Form TMF Setup Request |
| 01 | Trial Management | 01,01 | Trial Oversight | 01.01.02 | Trial Management Plan | Project Management Plan Clinical Development Plan | To describe overall strategy for timelines, management and conduct of the trial and typically makes reference to other artifacts. Artifact can include details on contingency plan covering details for site start up planning. | Site Selection Strategy |
| 01 | Trial Management | 01,01 | Trial Oversight | 01.01.03 | Quality Plan | | To describe the operational techniques and activities undertaken within the quality management system to verify that the requirements for quality of the trial-related activities have been fulfilled. Relevant parts may include, but not be limited to, a plan written for internal oversight of study quality management, an audit plan, data verification steps; also includes escalation in the event of a quality issue being identified and all corrective and preventative actions determined. Artifact can include any evidence of plan execution including, but not limited to: plan, reports, checklists, etc. | Quality Report |
| 01 | Trial Management | 01,01 | Trial Oversight | 01.01.04 | List of SOPs Current During Trial | | To document which standard operating procedures (SOPs) and which versions were in effect for the duration of the trial and trial-specific procedures created for the trial. To include sponsor and third party SOPs. This artifact does not include the SOPs themselves. May include SOP waivers to document and describe study-specific deviation from a named SOP or working procedure and the rationale for the deviation, when applicable. | SOP Deviations SOP Waivers |

Ilustración 2. Modelo De Referencia del Expediente Maestro del Estudio Clínico. En la presente imagen se muestra el modelo consultado, en él se pueden observar las zonas, el nombre de la zona, el nombre de la sección, el número y nombre del artefacto. Incluye una descripción / propósito del artefacto así como sub- artefactos. (DIA, 2015)

7.4.2 Agencia Europea de Medicamentos “EMA”

La EMA publica en marzo del 2017 una guía de BPC en relación al cumplimiento del EMEC en contenido, manejo, archivo, auditoría e inspección de estudios clínicos con el propósito de asistir a los patrocinadores e investigadores con el cumplimiento de los requerimientos regulatorios de los estudios clínicos en la unión europea (EMA, 2016), en donde la implementación del EMEC es de carácter obligatorio y está estipulado en su marco regulatorio en materia de estudios clínicos de productos destinados al uso humano (European Parliament, 2014)

Las recomendaciones de la presente guía están ordenadas por las siguientes categorías:

- *Estructura y contenido del EMEC*
- *Organización, seguridad y control del EMEC*
- *Escaneo o transferencia hacia otro medio digital*
- *Almacenaje y retención del EMEC*
- *EMEC provisional ante una inspección / verificación.*

Esta guía proporciona estándares detallados sobre cómo implementar y mantener un EMEC que cumpla con los requisitos regulatorios.

7.4.3 Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos para la Salud “MHRA”

La MHRA es la agencia del departamento de salud y cuidado social en el Reino Unido responsable de asegurar que los medicamentos y dispositivos médicos funcionen y sean seguros. Como se mencionó anteriormente, la implementación del EMEC es de carácter obligatorio en la Unión Europea, por lo que la MHRA ha emitido una serie de preguntas y respuestas en las que asienta la importancia y necesidad de un EMEC debidamente constituido.

7.5 Composición del Expediente Maestro del Estudio Clínico.

En el presente numeral, se unifican los documentos esenciales descritos en la guía de BPC de la ICH con los documentos requeridos por el marco jurídico mexicano en materia de investigación para la salud, obteniendo una lista con los documentos mínimos necesarios para desarrollar actividades de investigación para la salud en México **tabla 1**. Cabe mencionar que esta lista no debe usarse como un *checklist* definitivo para una inspección / verificación del contenido del EMEC, ya que no es una lista exhaustiva para la reconstrucción del estudio clínico (EMA, 2016).

En la **tabla 1** los documentos esenciales se dividen de acuerdo a la etapa en la que son emitidos (antes de que inicie el estudio, durante el estudio y cuando el estudio concluye), después una subdivisión por zonas (siguiendo el modelo de referencia de la *DIA*) estas zonas son las siguientes:

1. Manejo del Estudio.
2. Documentos centrales del estudio.
3. Regulatorios.
4. Aprobaciones de Comités.
5. Manejo del Sitio.
6. Producto de Investigación y suministros.
7. Reportes de Seguridad.
8. Pruebas locales y centrales.
9. Terceros
10. Manejo de información.
11. Documentos estadísticos.

También en la **tabla 1** especifica el nombre del documento, su fundamento (ICH o Marco Regulatorio Mexicano), si es un documento que debe estar presente en el EMEC del patrocinador o en el EMEC del investigador o bien, en ambos.

A continuación se presenta la **tabla 1**

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|---|-----------------------|---|--------------------|---|-------------------|-------------------|
| ANTES DE QUE EL ESTUDIO CLÍNICO INICIE | | | | | | |
| 2 | Documentos centrales. | Manual del investigador | 7.1 | LGS Art. 102 RLGSMIS Art. 14, 66, 67, 68, 69, 70 y 73 | X | X |
| 2 | Documentos centrales. | Protocolo firmado y enmiendas del mismo si las hubiese | 6.0 | RLGSMIS Art. 62 NOM-012 Nº 5.2, 5.6, 5.10, 6.2, 6.2.1 al 6.2.12 | X | X |
| 2 | Documentos centrales. | Formato de Consentimiento Informado o Asentimiento Informado | 4.8 | LGS Art. 100 Fracción IV y VIII RLGSMIS Art. 14, 20, 21, 22, 26, 29, 36 y 37 | X | X |
| 2 | Documentos centrales | Documentos con información que se pretenda otorgar a los sujetos de investigación | 4.8 | | X | X |
| 2 | Documentos centrales | Anuncio para el reclutamiento de los sujetos | 4.4.1 | | NO | X |
| 2 | Documentos centrales | Aspectos financieros del estudio | 5.9 | RLGSMIS Art. 14 F. VI NOM-012 Nº 6.3.2.4 Nº 7.4.5 | X | X |
| 2 | Documentos centrales | Declaración de seguro | 5.8.1 | NOM-012 Nº 5.14, 7.2 | X | X |
| 2 | Documentos centrales | Cronograma del Estudio | | NOM-012 Nº 6.4 | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-----------------------|---|---------------------|--|-------------------|-------------------|
| 3 | Regulatorios | Formato de Solicitud | | NOM-012 Nª 6.1 | X | X |
| 3 | Regulatorios | Pago de Derechos | | Acuerdo de Trámites | X | NO |
| 4 | Aprobación de Comités | Registro vigente del comité de ética en investigación | | LGS Art.41 Bis, 98 y 316. RLGSMIS Art. 101 y 109 NOM-012 Nª 6.3.2.5 y 9.1.4. | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Registro del comité de investigación. | | LGS Art.41 Bis y 316. RLGSMIS Art. 101 y 109 NOM-012 Nª 6.3.2.5 y 9.1.4. | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Registro del Comité de Bioseguridad | | LGS Art.41 Bis y 316. RLGSMIS Art. 101 y 109 NOM-012 Nª 6.3.2.5 y 9.1.4 | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Dictamen favorable de los comités. -Protocolo -Consentimiento Informado -Cualquier otra información sujeta a aprobación de los comités | 2.6; 4.8.1; 5.11 | LGS Art., 98, 100. RLGSMIS Art. 14 Fracción VII, 22 Fracción II 62 Fracción III, 71, 99, 101, 109 y 112. NOM-012 Nª 4.6, 6.3.2.8, 9.2.9 y 10.3 | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Composición de los comités de investigación / ética en investigación. | 3.2 | RLGSMIS Art. 108 | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Carta del comité de seguimiento continuo al estudio por parte del comité. | | RLGSMIS Art. 84 NOM-012 Nª 7.2 y 9.28 | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-----------------------|---|--------------------|---|-------------------|-------------------|
| 4 | Aprobación de Comités | Carta expresa de no conflicto de intereses y confidencialidad. | | Guía nacional para la integración y el funcionamiento de los comités de ética en investigación. | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Autorización de funcionamiento, licencia sanitaria o aviso de funcionamiento. | | RLGSMIS Art. 10 Fracción I y 62 Fracción II NOM-012 Nª 8.1 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Contrato firmado entre las partes involucradas -Investigador / institución y patrocinador -Investigador institución / OIC | 4.5.1 | LGS Art. 102 Fracción V. RLGSMIS Art. 14 62 y 98. NOM-012 Nª 6.3.2.6 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Descripción de los recursos disponibles | | LGS Art. 100 RLGSMIS Art. 14, 62 y 98 NOM-012 Nª 6.3.2.9 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Convenios para atención de urgencias médicas y recursos disponibles para urgencias médicas | | LGS Art. 100 RLGSMIS Art. 14, 62 y 98 NOM-012 Nª 6.3.2.9 y 8.6 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Carta de confidencialidad y compromiso de reporte de sospechas de reacciones y eventos adversos por el investigador principal. | | LGS Art. 100 RLGSMIS Art. 14, 64, 113, 116 y 119 NOM-012 Nª 10.9 y 12.1 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Curriculum Vitae u otro documento que avale la aptitud del investigador. | 4.1.1 | RLGSMIS Art. 14, 113 y 114. NOM-012 Nª 10.4.1 | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-------------------|---|--------------------|--|-------------------|-------------------|
| 5 | Manejo del Sitio | Curriculum Vitae u otro documento que avale la aptitud del personal. | | RLGSMIS Art. 14, 18, 62, 113 y 114. NOM-012 Nª 10.4 y 10.4.1 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Carta descriptiva de la delegación de responsabilidad del equipo de investigación. | | RLGSMIS Art. 116, 117 y 118. NOM-012 Nª 10.4 y 10.4.1 | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Reporte del monitoreo pre estudio clínico. | 5.18.7 | NOM-012 Nª 7.2 | X | NO |
| 5 | Manejo del Sitio | Informe de monitoreo de iniciación de estudio. | 5.18.6 | | X | X |
| 6 | PI y suministros | Muestra de etiqueta del producto de investigación. | 5.13.1 6.4.4 | | X | NO |
| 6 | PI y suministros | Instrucciones para el manejo del producto de investigación y materiales relacionados al estudio | 5.14.3 | | X | X |
| 6 | PI y suministros | Carta de descripción de la cantidad total de insumos que requieren de importación | | NOM-012 Nª 6.4 | X | NO |
| 6 | PI y suministros | Certificado de análisis de los productos de investigación que han sido enviados. | 5.13 | NOM-059 Nª 10.7.1.2 Y 10.7.2.2.3 | X | NO |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|-----------------------------------|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 6 | PI y suministros | Procedimiento de decodificación para ensayos ciegos. | 4.7 | | X | X |
| 8 | Pruebas locales y centrales | Valores y rangos de procesos médicos, de laboratorio o técnicos. | 4.3.2 | | X | X |
| 8 | Pruebas locales y centrales | Documentos que avalen procedimientos médicos, de laboratorio y técnicos. | 4.3.2 | | X | X |
| 8 | Pruebas locales y centrales | Registros de envíos de los productos de investigación y materiales relacionados con el estudio. | 15.14.4 | | X | X |
| 11 | Documentos estadísticos | Lista maestra de aleatorización | 6.4.3 6.4.8 | | X | NO |
| DURANTE EL ESTUDIO CLÍNICO | | | | | | |
| 1 a la 11 | | Comunicaciones relevantes a parte de las visitas de sitio - Cartas - Correo Electrónico | 8.3.11 | | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-----------------------|---|----------------------------|--|-------------------|-------------------|
| 2 | Documentos centrales. | Actualización del manual del investigador | 5.12.2 | LGS Art. 102 RLGSMIS Art. 14, 66, 67, 68, 69, 70 y 73 | X | X |
| 2 | Documentos centrales. | Cualquier revisión de documentos (enmiendas) <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo - Consentimiento Informado - Información para los sujetos - Anuncios Sobre el Reclutamiento | 6.0 4.8 4.8 4.4.1 | RLGSMIS Art. 62 NOM-012 Nª 5.2, 5.6, 5.10, 6.2.1 al 6.2.12 LGS Art. 100 Fracción IV y VIII RLGSMIS Art. 14, 20, 21, 22, 26, 29, 36, 43, 49, 51, 57, 58 y 71 NOM-012 Nª 4.3, 6.3.1, 6.3.2.10, 7.2, 10.6, 11.1, 11.2 y 11.3 | X | X |
| 2 | Documentos centrales. | Listado de cambios al protocolo, al consentimiento informado y al manual del investigador | | Acuerdo de trámites. | X | X |
| 2 | Documentos centrales. | Consentimientos Informados Firmados | 4.8.8 | | NO | X |
| 3 | Regulatorios | Formato de Solicitud | | NOM-012 Nª 6.1 Acuerdo de Trámites | X | X |
| 3 | Regulatorios | Comprobante de Pago de Derechos | | Acuerdo de Trámites | X | NO |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------------------|---|---|--------------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| 3 | Regulatorios | Autorización por parte de las autoridades regulatorias. (Protocolo y Sitio de Investigación) | | Acuerdo de Trámites | X | X |
| 3 4 | Regulatorios Aprobación de Comités. | Reporte anual o interino hacia los comités y autoridades regulatorias | 4.10.1 4.10.2 | | X | X |
| 3 4 5 7 | Regulatorios Aprobación de Comités Manejo del Sitio Reporte de Seguridad | Notificación por el patrocinador y/o investigador hacia las autoridades regulatorias y comités ante una inesperada reacción adversa seria u otra información sobre su seguridad | 4.11.1 5.17.1 5.16.2 4.11.2 | | X | X |
| 4 | Aprobación de Comités | Dictamen del comité de investigación / comité de ética en investigación. <ul style="list-style-type: none"> - Enmiendas del protocolo - Consentimiento informado actualizado - Información para los sujetos | 2.6 4.8.1 5.11.2 | LGS Art., 98, 100. RLGSMIS Art. 14 Fracción VII, 22 Fracción II 62 Fracción III, 71, 99, 101, 109 y 112. NOM-012 Nª 4.6, 6.3.2.8, 9.2.9 y 10.3 | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-------------------|--|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Anuncios Sobre el Reclutamiento - Alguna otra documentación sujeta a la opinión de los comités. | | | | |
| 5 | Manejo del Sitio | Curriculum Vitae u otro documento que avale la aptitud de algún nuevo investigador | 4.1.1 | | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Reportes de Visita de Monitores | 5.18.6 | | X | NO |
| 5 | Manejo del Sitio | Documentos fuente | 4.9.0 | | NO | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Notificación por el patrocinador hacia el investigador de información sobre la seguridad | 4.11 | | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Registro de detección de sujetos | 6.5 | | X | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Lista de códigos para la identificación de sujetos | 5.5.5 4.6.3 | | NO | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Registro de inscripción de sujetos | 4.8.15 | | NO | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|------|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 5 | Manejo del Sitio | Hoja de firmas | 4.9.3 | | X | X |
| 6 | PI y suministros | Certificado de análisis de nuevos lotes de productos de investigación que han sido enviados | 5.13 | | X | NO |
| 6 | PI y suministros | Inventario del sitio de los productos de investigación | 4.6.1 6.4.7 | | X | X |
| 7 | Reporte de Seguridad | Notificación por el investigador al patrocinador de un evento adverso serio y reportes relacionados | 5.16.2 | | X | X |
| 8 | Pruebas locales y centrales | Actualizaciones de valores y rangos de procesos médicos, de laboratorio o técnicos | 4.3.2 | | X | X |
| 8 | Pruebas locales y centrales | Actualización de documentos que avalen procedimientos médicos, de laboratorio y técnicos. | 4.3.2 | | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|---|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 8 | Pruebas locales y centrales | Documentos de envíos de los productos de investigación y materiales relacionados con el estudio | 15.14.4 | | X | X |
| 8 | Pruebas Centrales y Locales | Registro de fluidos corporales retenidos o muestras de tejidos | 8.3.25 | | X | X |
| 10 | Manejo de Información | Forma de Reporte de Caso (CRF) firmados, fechados y completos | 4.9.1 | | X | X |
| 10 | Manejo de Información | Correcciones al CRF | 4.9.3 | | X | X |
| CUANDO EL ESTUDIO CLÍNICO CONCLUYE | | | | | | |
| 6 | PI y suministros | Inventario del sitio de los productos de investigación | 4.6.1 | | X | X |
| 1 | Manejo del Estudio | Certificado de Auditoría | 5.19.3 | | X | NO |
| 2 | Documentos centrales. | Reporte del estudio clínico | 5.22 | | X | X |

| Zona | Nombre de la Zona | Nombre del Documento | Fundamento BPC ICH | Fundamento Marco Jurídico Mexicano. | EMEC Patrocinador | EMEC Investigador |
|--------|---------------------------------------|---|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 3 4 | Regulatorios Aprobación de Comités | Reporte final por el investigador a los comités y autoridades regulatorias | 4.13 | NOM-012 Nª 7.1 | NO | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Lista completa de códigos para la identificación de los sujetos | 5.5.5 4.6.3 | | NO | X |
| 5 | Manejo del Sitio | Reporte de cierre final por el monitor | 5.18.6 | | X | NO |
| 6 | PI y suministros | Documento que avale la destrucción de los productos de investigación | 5.14.4 | | X | X |
| 6 | PI y suministros | Documentación de asignación de tratamiento del producto de investigación y documentación para su decodificación | 8.4.6 | | X | NO |

Tabla 1. Propuesta de contenido del EMEC con los documentos mínimos necesarios para desarrollar actividades de investigación para la salud en México. Los documentos esenciales descritos están divididos por el periodo en el que son emitidos y luego por zonas. Cada documento tiene su fundamento en la guía de BPC o en el marco jurídico sanitario mexicano y por último, se establece en que expediente debe estar el documento, si en el expediente del patrocinador, en el expediente de investigador / institución o en ambos, con el objetivo de salvaguardar la privacidad y los datos personales de cada sujeto que participe en la investigación.

7.6 EMSF versus EMEC.

En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015 establece que el EMSF es uno de los documentos que conforman al sistema de documentación de la empresa y su implementación es de carácter obligatorio a fin de asegurar la calidad de la buena práctica en la industria. Su importancia de este expediente es tal que, se encuentra considerado internacionalmente, ejemplo de esto, se tiene la guía de buenas prácticas de manufactura de productos medicinales del Esquema de Cooperación para la inspección farmacéutica PIC/s por sus siglas en inglés (*Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme*), en donde define al EMSF como un documento en el que describe las actividades relacionadas a las buenas prácticas de manufactura del fabricante, perteneciendo a la documentación de un sistema de gestión de la calidad (PIC/s, 2018).

En la anterior guía, establece que el EMSF debe contener las siguientes generalidades:

- Especificaciones.
- Fórmulas de fabricación, procesamiento, empaque e instrucciones de pruebas oportunas.
- Procedimientos
- Protocolos
- Contratos
- Registros
- Certificados de análisis
- Reportes

Los distintos tipos de documentos y medios utilizados deben definirse completamente en el Sistema de gestión de calidad del fabricante, esta documentación puede existir en una gran variedad de formas, incluidos medios impresos, electrónicos o fotográficos, siempre y cuando sigan las buenas prácticas de documentación BPD.

El objetivo principal del sistema de documentación utilizado es establecer, controlar, monitorear y registrar todas las actividades que tengan un impacto directo o indirecto en todos los aspectos de la calidad de los medicamentos.

Como se ha mencionado a lo largo del presente trabajo, el EMEC es de suma importancia puesto que permite la evaluación de la conducción del estudio y de la calidad de los datos obtenidos, así como, ayuda a demostrar el apego del investigador y patrocinador con los estándares BPC y con todos los requerimientos regulatorios aplicables, en donde prevalecen los derechos y el bienestar de la persona que voluntariamente participa como sujeto en la investigación.

Ambos expedientes contienen estructuras muy similares, en las que destacan documentos que describen los procedimientos, protocolos, contratos, registros, certificados, reportes y autorizaciones, por lo consiguiente, deben estar contemplados en el marco regulatorio nacional mexicano como parte fundamental de las acciones encaminadas a la protección de la salud de los mexicanos y de la sociedad en general.

“Un buen sistema de documentación constituye una parte esencial del sistema de control de calidad y es clave para operar de conformidad con los requisitos de las buenas prácticas” (PIC/s, 2018).

8.0 Discusión.

A lo largo del presente trabajo, se han analizado diferentes guías internacionales con respecto al expediente maestro del estudio clínico, estableciendo la importancia y relevancia que este tiene, ahora bien, el marco regulatorio nacional mexicano en materia de investigación para la salud no contempla las buenas prácticas de documentación ni la implementación del expediente maestro del estudio clínico, por lo que uno de los principales objetivos de éste trabajo es presentar una propuesta de inclusión del expediente maestro del estudio clínico al marco regulatorio nacional, que por cuestiones de jerarquía y especificidad, la propuesta de inclusión del Expediente Maestro del Estudio Clínico se establece dentro de una propuesta de actualización de la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012.

Teniendo dicha propuesta, también se aborda posteriormente la metodología a seguir para que esta propuesta se vea reflejada en el marco regulatorio nacional en materia de salud al día de mañana.

A continuación se presenta tal propuesta.

8.1 Propuesta de actualización de la Norma NOM-012-SSA3-2012

“Propuesta de actualización de la Norma NOM-012-SSA3-2012, Que establece la inclusión del Expediente Maestro del Estudio Clínico como parte de los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos”.

0. Introducción

La investigación para la salud forma parte fundamental de las actividades encaminadas a la innovación y desarrollo de insumos para la salud que sean seguros y eficaces, preservando y cuidando los aspectos éticos, el bienestar, integridad física y moral de la persona que participe en un proyecto o protocolo de investigación. Esta investigación para la salud debe apegarse a los principios científicos y éticos establecidos en el Reglamentos de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como en la declaración de Helsinki.

Las actividades involucradas en la investigación para la salud están descritas en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud que las clasifica en cuatro fases, que por alcance de la presente norma se tomarán en cuenta las primeras tres, en tales actividades se implementará, como propuesta, la inclusión de un criterio no considerado para maximizar el cumplimiento de buena práctica, seguridad y eficacia, así como incrementar el cumplimiento al cuidado de los aspectos éticos, el bienestar, la integridad física y moral de la persona que participe voluntariamente en un proyecto o protocolo de investigación.

En este sentido, una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico sanitario mexicano, quienes realicen investigación para la salud en seres humanos deberán garantizar la conducción adecuada y la calidad de los datos y documentos obtenidos durante la ejecución de estudios de investigación que impliquen la participación de seres humanos.

1. Objetivo

Esta norma establece los criterios mínimos normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, para la implementación, manejo y contenido del *Expediente Maestro del Estudio Clínico* el cual, se propone sea de observancia obligatoria para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de la indicación terapéutica de medicamentos ya conocidos, así como para la ejecución, seguimiento y cierre de dichos proyectos.

2. Campo de Aplicación

Esta norma es de observancia obligatoria, para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado así como patrocinadores u organizaciones que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos, con las características señaladas en el objetivo de la presente norma.

3. Referencias

Para la correcta interpretación y aplicación se esta norma, es necesario consultar 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.

4. Definiciones

Para los efectos de esta norma, se entenderá por:

4.1 Buenas prácticas de documentación

Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los documentos tengan y mantengan las características de atribución, legibilidad, contemporaneidad, originalidad, precisión y completitud. Cualquier cambio que se llegue a presentar, deberá ser rastreable nunca ocultando la originalidad.

4.2 Buenas prácticas clínicas

Al conjunto de reglas, lineamientos, procedimientos, y prácticas establecidas para asegurar la calidad, credibilidad, integridad de las acciones realizadas en la investigación para la salud, así como de los resultados obtenidos, salvaguardando los derechos, la integridad y confidencialidad de los sujetos de investigación.

4.3 Documentos esenciales

Son aquellos que individual o colectivamente permiten la evaluación de la realización de la investigación para la salud y de la calidad de los datos generados, su importancia es tal puesto que, ayudan a demostrar el apego por parte del investigador y patrocinador con las BPC y con los requerimientos regulatorios aplicables.

4.4 Expediente maestro del estudio clínico

Es la compilación de documentos esenciales generados por el investigador / institución y patrocinador a lo largo de la investigación para la salud, desde la preparación, inicio, conducción hasta el cierre de la misma.

4.5 Expediente Maestro del Patrocinador

Es la compilación de documentos esenciales generados por el patrocinador a lo largo de la investigación para la salud.

4.6 Expediente Maestro del Sitio

Es la compilación de documentos esenciales generados por el investigador / institución a lo largo de la investigación para la salud.

4.7 Institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud.

A todo aquel lugar en donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente al sector público o privado en donde la investigación para la salud es conducida.

4.8 Investigación para la salud en seres humanos.

En la que el ser humano es el sujeto de investigación, dicha investigación se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas con nuevos conocimientos en materia de salud.

4.9 Investigador Principal

Es el profesional de la salud, a quien la secretaría de salud autoriza un protocolo de investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de la investigación.

4.10 Organización de Investigación por Contrato (OIC)

Es una persona física o moral contratada por el patrocinador para desarrollar una o más tareas y/o funciones mismas del patrocinador.

4.11 Patrocinador

Es una persona física o moral que acepta responsabilidades, expresadas por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o protocolo de investigación.

4.12 Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos.

Es el documento que describe los objetivos, diseño, metodología, consideraciones estadísticas y organización de la investigación para la salud.

5. Generalidades

5.1 Para los efectos de esta norma, cuando se haga mención a “Reglamento”, “Secretaría”, “investigación”, “institución” y “expediente”, se entenderá que se trata del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Secretaría de Salud, investigación para la salud en seres humanos, la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud y el Expediente Maestro del Estudio Clínico respectivamente.

5.2 Las demás generalidades que disponga la NOM-012-SSA3-2012.

6. De la documentación generada a lo largo de la investigación.

6.1 Los documentos generados y empleados durante la investigación, deben cumplir con las buenas prácticas de documentación BDP.

6.1.1 Los documentos e información que sea generada a través de la investigación desde el inicio del proyecto hasta el final, deben ser registrados y almacenados a manera que se permita su registro exacto, interpretación y verificación.

6.1.2 Los documentos generados a lo largo de la investigación deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos, cualquier cambio que se llegue a presentar, debe ser rastreable nunca ocultando la originalidad.

7. De la implementación manejo y contenido del Expediente Maestro del Estudio Clínico

7.1 Generalidades del expediente

- 7.1.1 El expediente debe de ser establecido al inicio de la investigación tanto en el sitio del investigador / institución como en la oficina del patrocinador.
- 7.1.2 Es responsabilidad del investigador / institución y del patrocinador, la implementación, actualización y mantenimiento del expediente.
- 7.1.3 El expediente deberá contar con un plan, en el describa las actividades de implementación, manejo del contenido y mantenimiento del mismo.
- 7.1.4 El expediente debe contener los documentos esenciales, los cuales permiten demostrar el cumplimiento del investigador / institución y patrocinador con los estándares de buenas prácticas clínicas y con los requerimientos regulatorios establecidos en el marco jurídico-sanitario mexicano.
- 7.1.5 El expediente debe ser suficiente para reconstruir adecuadamente las actividades emprendidas durante la realización de la investigación, junto con las decisiones y sus justificaciones realizadas.
- 7.1.6 El llenado oportuno del expediente con los documentos esenciales, en los sitios tanto del investigador / institución y del patrocinador, facilita operaciones de verificación, por parte de las autoridades competentes de la secretaría, como parte del proceso para confirmar la validez del estudio e integridad de los datos recopilados durante y cuando haya finalizado la investigación.
- 7.1.7 Toda la información de la investigación debe ser registrada, manejada y almacenada en el expediente de tal manera que pueda ser localizada, reportada, interpretada y verificada con precisión.
- 7.1.8 La confidencialidad de los sujetos del ensayo debe permanecer en todo momento protegida, cumpliendo con los aspectos científicos y éticos establecidos en la ley.
- 7.1.9 El expediente puede ser un conjunto de documentos y / o sistemas informáticos.

7.1.10 Se debe contar con sistemas y procedimientos que aseguren la calidad del contenido del expediente cumpliendo con las BPD.

7.2 De la estructura y contenido.

7.2.1 El expediente está compuesto del expediente maestro del patrocinador y del expediente maestro del investigador / institución.

7.2.2 Al organizar el contenido del expediente, es imprescindible separar algunos documentos que sólo son generados o mantenidos del patrocinador, de aquellos que son generados o mantenidos por el investigador / institución, y viceversa.

7.2.3 El investigador / institución y el patrocinador, deben identificar y contar con un registro de la ubicación de los documentos esenciales.

7.2.4 En todo momento, se debe evitar la duplicación de los documentos presentes en el expediente.

7.2.5 Cuando se presenten sustituciones de documentos, las versiones anteriores junto con las sustituciones deben ser anexadas al expediente, siendo trazables y nunca ocultando la originalidad.

7.2.6 Cualquier tipo de correspondencia relevante se debe conservar, puesto que permite la reconstrucción de las actividades y decisiones clave de la investigación.

7.2.7 El contenido del expediente debe mantenerse actualizado.

7.3 De la organización, seguridad y control.

7.3.1 Si el patrocinador delega tareas y funciones a una OIC, el patrocinador deberá supervisar el expediente conforme se vaya realizando la investigación.

7.3.1.1 La OIC al realizar tareas y funciones contratadas, generará documentación que debe residir en el expediente.

7.3.1.2 El contrato acordado entre el patrocinador y la OIC, debe establecer con detalle los arreglos para la implementación, contenido y manejo del expediente.

- 7.3.2 El expediente debe tratarse de forma segura en todo momento, evitando pérdidas accidentales, alteraciones o en el peor de los casos, destrucción de documentos que lo constituyan.
- 7.3.2.1 En caso de transferencia de datos o documentos, se debe contar con un sistema validado para la transferencia.
- 7.3.2.2 El área designada para el almacenamiento del expediente, debe ser adecuada a modo de mantener los documentos completos y legibles durante y después de la investigación.
- 7.3.3 Se debe contar con controles adecuados para el acceso a los documentos que conforman al expediente.

7.4 Del expediente electrónico.

- 7.4.1 El expediente electrónico podrá ser establecido cuando las partes interesadas lo deseen.
- 7.4.2 El expediente electrónico debe cumplir con las generalidades mencionadas en el punto 7.1 de la presente norma.
- 7.4.2.1 Adicionalmente, el expediente electrónico debe estar validado, tener controles de calidad, controles de tolerancia y debe contar con procedimientos formales establecidos para su administración.
- 7.4.2.1.1 Los procedimientos deben describir la instalación del expediente electrónico, las pruebas de funcionalidad, el mantenimiento, las medidas de seguridad, el control de cambios, las copias de seguridad, la recuperación, la planificación de contingencias, la clausura y, si corresponde, la transición hacia un nuevo sistema informático.
- 7.4.3 Todos los miembros del personal que participan en la investigación y realicen actividades relacionadas al expediente electrónico, deben recibir una capacitación adecuada.

7.5 Del uso o transferencia a otro tipo de tecnología.

7.5.1 Cuando un documento en papel perteneciente al expediente se transfiera a un formato electrónico, el proceso de transferencia debe estar validado.

7.6 De la retención del expediente

7.6.1 El expediente debe de archivararse apropiadamente después de haber finalizado la investigación, a modo de permitir oportunas inspecciones por parte de las autoridades mexicanas competentes.

7.6.2 El patrocinador es el responsable del almacenamiento del expediente cuando la investigación concluya.

7.6.3 Es responsabilidad del investigador / institución, de los documentos retenidos por ellos mismos, hasta que el patrocinador informe que los documentos ya no son necesarios.

7.6.4 El expediente debe ser almacenado por lo menos 2 años después de la última autorización sanitaria de comercialización, o bien, 2 años después de la discontinuación formal de la investigación.

7.6.5 El patrocinador puede contratar a una organización para el almacenaje del expediente a largo plazo, pero quien tiene la última responsabilidad de la calidad, integridad, confidencialidad, y recuperación de los documentos que componen al expediente, reside en el patrocinador e investigador.

7.7 De la verificación del expediente

7.7.1 El cierre definitivo de la investigación, sólo se puede realizar cuando el investigador / institución y el patrocinador hayan revisado los expedientes del investigador / institución y el patrocinador, respectivamente, y confirmen que se han archivado todos los documentos necesarios.

7.7.2 Los verificadores deberán tener acceso al expediente completo durante y al finalizar la investigación, este acceso es en modo lectura.

8. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación.

8.2 A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, los interesados deberán realizar el trámite ante la secretaría, utilizando el formato correspondiente.

8.3 Al formato de solicitud para la autorización de una investigación, se deberá anexar un escrito libre, que contenga la siguiente información.

8.3.1 Planificación del expediente, en el describa las actividades de implementación, manejo del contenido y mantenimiento del mismo.

8.4 La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los medicamentos, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación, mediante la entrega y acuse de recibo del informe final.

9. Del seguimiento de la investigación y los informes técnicos descriptivos.

9.1 La secretaría realizará el seguimiento de las investigaciones para la salud en seres humanos, mediante el ejercicio de sus facultades administrativas y jurídico sanitarias, entre las que se encuentra la vigilancia sanitaria.

9.2 Se consideran labores de seguimiento:

9.2.1 A la verificación del expediente y a los documentos que lo integren.

10. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Esta norma concuerda con las siguientes guías internacionales:

Guía de buenas prácticas clínicas (ICH E6), del Consejo Internacional de Armonización, y la guía de buenas prácticas clínicas en relación al cumplimiento del expediente maestro del estudio clínico en contenido, manejo, archivo, auditoría e inspección de estudios clínicos, de la Agencia Europea de Medicamentos.

8.2 Que sigue después de la propuesta.

Para que una norma oficial mexicana se actualice, se debe seguir el procedimiento descrito en la Ley Federal Sobre Metrología y Normalización (LFMN), la cual establece que el interesado debe presentar la propuesta de actualización de la norma (denominada por la LFMN como anteproyecto de norma) a los comités consultivos nacionales de normalización, los cuales elaborarán a su vez el proyecto de norma oficial mexicana. El anteproyecto que se presente, deberá contener una manifestación de impacto regulatorio en el que se explique la finalidad de la norma, de las medidas propuestas, de las alternativas consideradas y de las razones por las que fueron desechadas, así como una descripción general de las ventajas y desventajas del anteproyecto de norma.

Posteriormente el comité consultivo nacional de normalización emitirá sus comentarios y/o sugerencias, aunque es decisión del interesado en modificar su anteproyecto o no, entonces el interesado podrá solicitar a la presidencia de la comisión nacional de normalización que ordene la publicación como proyecto de norma en el Diario Oficial de la Federación (DOF). Gracias a esto, el proyecto podrá ser consultado por los interesados, quienes podrán mandar al comité sus comentarios y sugerencias. Pasado el tiempo para recibir comentarios, el comité los estudia y publica en el DOF las respuestas a los comentarios así como las modificaciones al proyecto. Una vez aprobado el proyecto de norma por el comité, la norma oficial mexicana será expedida por la dependencia competente y publicada en el DOF.

9.0 Conclusiones.

- La investigación clínica es parte fundamental en el desarrollo de un medicamento, su planeación y desarrollo siempre debe salvaguardar los principios científicos y éticos. Además toda la información obtenida debe ser tratada confidencialmente y cumplir con las buenas prácticas de documentación.
- Todo personal que esté involucrado en un estudio clínico, deberá atender y seguir las buenas prácticas clínicas, en el caso de la Autoridad Regulatoria Mexicana, debe apegarse a lo establecido en los instrumentos jurídicos en materia de investigación para la salud.
- La situación actual de la investigación clínica a nivel mundial, descrita por la base de datos de ClinicalTrials.gov, coloca a México como uno de los países en los que se desarrollan menos estudios clínicos, y a nivel regional Latinoamérica, es el segundo país con mayor número de estudios clínicos sólo por debajo de Brasil.
- La mejora regulatoria forma parte de las actividades encaminadas a optimizar las actividades comerciales, industriales, de desarrollo humano y de desarrollo de la sociedad en su conjunto. El objetivo de la mejora regulatoria radica en procurar los mayores beneficios para la sociedad mediante la formulación normativa de reglas e incentivos que estimulen la innovación, la productividad, la eficiencia y la competitividad a favor de la sociedad mexicana.
- Como parte de las actividades de la mejora regulatoria, y al fin de armonizar normas nacionales con guías mundialmente aceptadas, se analizó el Expediente Maestro del Estudio Clínico describiendo su importancia y los beneficios que tren consigo.

- La importancia del Expediente Maestro del Estudio Clínico radica en demostrar el apego del personal involucrado en el estudio clínico con las buenas prácticas clínicas y con los requerimientos regulatorios aplicables.
- Uno de los beneficios que trae consigo el Expediente Maestro del Estudio Clínico es el permitir una adecuada auditoria, inspección y verificación por el patrocinador, agencias reguladoras internacionales y la agencia reguladora mexicana respectivamente.
- Se realizó una comparación entre el existente en la regulación mexicana el Expediente Maestro del Sitio de Fabricación *versus* el inexistente en la regulación mexicana el Expediente Maestro del Estudio Clínico, demostrando que no es un problema de conceptualización, ya que poseen objetivos y estructura en común, aunque son empleados en procesos diferentes.
- Se definió la estructura del Expediente Maestro del Estudio Clínico basándose en lo descrito por la guía de buenas prácticas clínicas, en lo requerido en el marco regulatorio mexicano en materia de investigación para la salud, así como en recomendaciones de agencias internacionales tales como la DIA, EMA y MHRA.
- Y por último, se elaboró la propuesta de actualización de la Norma NOM-012-SSA3-2012, que establece la inclusión del Expediente Maestro del Estudio Clínico como parte de los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, basándose en la guía internacional de recomendaciones emitida por la EMA.

- En la regulación mexicana, aún falta mucho por hacer en materia de investigación para la salud, para poder proveer sistemas más eficientes y seguros con el fin de estar a la vanguardia de la calidad internacional, logrando esto, México podrá estar participando en más estudios clínicos lo cual representa un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general así como impulsar la innovación y competitividad mexicana.

10.0 Bibliografía

- Acuerdo de Trámites. (2014). 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 contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el RFTyS de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.
- AMIIF. (27 de Agosto de 2018). *Asociación Mexicana de Industrias de Investigación Farmacéutica, A.C.* Obtenido de Investigación clínica: inversión para la salud pública en México: <https://amiif.org/2016/04/21/investigacion-clinica-inversion-para-la-salud-publica-en-mexico/>
- Arroyo, N. (7 de Noviembre de 2018). *eTMF: camino de la estandarización de los Trial Master File.* Obtenido de <http://www.pmfarma.es/articulos/1622-etmf-camino-de-la-estandarizacion-de-los-trial-master-file.html>
- CANIFARMA. (2 de Febrero de 2017). *III Compendio estadístico de la industria farmacéutica en México 2014-2017.* Obtenido de <https://codigof.mx/iii-compendio-estadistico-la-industria-farmacaceutica-en-mexico-2014-2017/>
- CANIFARMA. (24 de Agosto de 2018). *Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica.* Obtenido de Investigación y Desarrollo: <http://www.canifarma.org.mx/investigacionydesarrollo.php>
- COFEPRIS. (2016). Guía para el sometimiento de enmienda al protocolo de investigación. Homoclave COFEPRIS-09-012.
- COFEPRIS. (2016). Guía para el sometimiento para protocolo de investigación en seres humanos. Homoclave COFEPRIS 04-010A.
- COFEPRIS. (3 de Septiembre de 2018). *¿Qué hacemos?* Obtenido de <https://www.gob.mx/cofepris/que-hacemos>
- COFEPRIS. (12 de Septiembre de 2018). *Industria Farmacéutica; Situación Macroeconómica.* Obtenido de https://www.gob.mx/Sector_Industria_Farmacaceutica.pdf
- COFEPRIS. (28 de Agosto de 2018). *Lineamientos para cumplir con las buenas prácticas clínicas en la investigación para la salud.* Obtenido de <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/Protocolos%20de%20Investigacion/Lineamientos%20Bioequivalencia/Lineamientos%20BPC%2031052012.pdf>
- DIA. (2015). *The Trial Master File Reference Model, Model Overview.*
- EMA. (2016). Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and / or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials. *European Medicines Agency*, 4-16.

- European Parliament. (2014). Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*.
- Hecht, A. (2015). Quality expectations and tolerance limits of trial master files (TMF), Developings a risk-based approach for quality assessments of TMFs. *GMS Ger. Med. Sci*, 1-4.
- ICH E6 R2. (2016). Guía para las buenas prácticas clínicas de la ICH. *Conferencia Internacional de Armonización* (págs. 7-66). Conferencia Internacional de Armonización.
- ICH E8. (1997). Consideraciones Generales para Estudios Clínicos. *Conferencia Internacional para la Armonización ICH*, 1-12.
- LGS. (12 de Julio de 2018). Ley General de Salud.
- López Pacheco, M., Pimentel Hernández, C., Rivas Mirelles, E., & Arredondo García, J. (2016). Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México,. *Acta Pediátrica de México*, 175-182.
- LSG. (14 de Diciembre de 2011). Ley General de Salud .
- NOM-012-SSA3-2012. (2013). Norma Oficial Mexicana 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*.
- NOM-059-SSA1-2015. (5 de Febrero de 2016). Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. *Diario Oficial de la Federación*.
- PIC/s. (2018). GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS. *PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION*, 18-20.
- RLGSMIS. (2 de Abril de 2014). *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*.
- Roy, K. (2009). Electronic Trial Master Files; A european perspective of paper files and the value of its replacement. *EDC & Information Technology*, 16-18.
- Schüler, P. (2015). What Do the Sites Want? The Trial Master File. En *Re-Engineering Clinical Trials* (págs. 257-264). Elsevier Inc.
- U.S. National Library of Medicine. (7 de Septiembre de 2018). *ClinicalTrials.gov*. Obtenido de <https://clinicaltrials.gov/ct2/search>