

DOF: 24/04/2024**PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-262-SSA1-2024, Buenas Prácticas Clínicas.**

ALEJANDRO ERNESTO SVARCH PÉREZ, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 10, fracción I, 24, 29, párrafo tercero, 30, 34, 35, fracción V, 37 y 38 de la Ley de Infraestructura de la Calidad; 3, fracciones I y IX, 13, apartado A, fracciones I, II y IX, 17 bis, fracciones II, III y VI, 45, 97, 100 y 101 de la Ley General de Salud; 3o, 5o, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 28 y 33 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización en relación con el Transitorio Tercero del Decreto por el que se expide la Ley de Infraestructura de la Calidad y se abroga la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 1 de julio de 2020, así como 3, fracciones I, literal a y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-262-SSA1-2024, BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana se publica a efecto de que los interesados, dentro de los 60 días naturales siguientes al de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, demarcación territorial Benito Juárez, Ciudad de México, teléfono 5550805200, extensión 11333, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 35, fracción V de la Ley de la Infraestructura de la Calidad, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del presente Proyecto de Norma y el Análisis de Impacto Regulatorio, estarán a disposición del público en general, para su consulta, en el domicilio del mencionado Comité, en tanto no se hayan emitido los lineamientos que regularán el acceso a la Plataforma Tecnológica Integral de Infraestructura de la Calidad por parte de los interesados, y los formatos electrónicos que deberán utilizarse para esos efectos.

PREFACIO

En la elaboración del presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana participaron:

Secretaría de Salud

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Comisión Nacional de Bioética

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Instituto Nacional de Rehabilitación

Instituto Nacional de Cancerología

Instituto Nacional de Pediatría

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Hospital Infantil Teletón de Oncología

Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías

Unidad de Atención Médica e Investigación en Salud

Comité de Ética de la Investigación

Unidad Clínica Farmacológica Biomagno, S.A. de C.V.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Unidad de Investigación Preclínica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Politécnico Nacional Escuela Nacional de Ciencias Biológicas

Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos

Instituto Jalisciense de Metabolismo

Universidad de Sonora Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Universidad Veracruzana

Investigación, Ciencia y Tecnología Internacional, S.A. de C.V.

Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria de la Industria de Insumos para la Salud, A.C.
 Asociación Mexicana para la Investigación Clínica, A.C.
 Medical Care and Research, S.A. de C.V.
 Alianza de CROs de México
 Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica
 Laboratorios Sophia, S.A. de C.V.
 Laboratorios de Especialidades Inmunológicas, S.A. de C.V.
 Red OSMO de Investigación Clínica
 Farmacéuticos Rayere, S.A.
 Sanofi-Aventis de México, S.A. de C.V.
 Biokinetics, S.A. de C.V.
 Productos Roche, S.A. de C.V.
 IPHARMA, S.A. de C.V.
 Pfizer, Inc.
 AXIS CLINICALS LATINA, Axis Clinicals Latina, S.A. de C.V.

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objetivo y Campo de aplicación
2. Referencias normativas
3. Definiciones
4. Símbolos y términos abreviados
5. Generalidades
6. Principios de las Buenas Prácticas Clínicas
7. De los Comités
8. Del Investigador(a) Principal (IP)
9. Producto en Investigación
10. Consentimiento Informado
11. Documentos, Registros, Informes y Reportes
12. Suspensión del Estudio Clínico
13. Gestión de la Calidad
14. Patrocinador
15. Organización de Investigación por Contrato (CRO)
16. Monitoreo Clínico
17. Auditoría
18. Indemnización del Sujeto de Investigación
19. De la Institución o Establecimiento de Investigación
20. Concordancia con Normas Internacionales y Mexicanas
21. Bibliografía
22. Vigilancia
23. Evaluación de la conformidad
24. Vigencia
25. Apéndice A (Normativo). Documentos Esenciales

0. Introducción

En la ejecución de toda investigación en seres humanos debe prevalecer el criterio del respeto a la dignidad, la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar del sujeto de investigación, sobre cualquier otro interés de la ciencia y de la sociedad, de conformidad con los principios de la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica con seres humanos.

En el marco de los derechos de los sujetos de investigación, y sin perjuicio de la aplicación de la legislación sanitaria, esta Norma establece los criterios que la institución o establecimiento que realiza investigación clínica debe observar para garantizar que la ejecución de un estudio clínico cumple con las Buenas Prácticas Clínicas durante la ejecución de un estudio clínico.

Estos criterios y especificaciones se deben observar en las instituciones o establecimientos que realiza investigación por lo que los involucrados en la investigación como Patrocinadores; Organizaciones de Investigación por Contrato (CRO); Investigadores Principales; Instituciones o Establecimientos, Comités de Ética en Investigación (CEI), Comités de Investigación

(CI) o en su caso, Comités de Bioseguridad (CB); Monitores clínicos y otros, son los actores que desarrollan sus actividades en estos establecimientos y en consecuencia deben cumplir con a las Buenas Prácticas Clínicas .

1. Objetivo y Campo de aplicación

1.1. Objetivo

El presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana establece los criterios de las Buenas Prácticas Clínicas que deben cumplir, durante la conducción y hasta el cierre del estudio clínico, las instituciones o establecimientos de los sectores público, social y privado, que realizan investigación en seres humanos.

1.2. Campo de aplicación

El presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria para las instituciones o establecimientos de los sectores público, social y privado que realizan investigación en seres humanos y a los involucrados en la ejecución de los mismos.

2. Referencias normativas

Para la correcta aplicación del presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana, es necesario consultar la versión vigente de las siguientes Normas Oficiales Mexicanas:

2.1. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

2.2. Norma Oficial Mexicana NOM-005-SSA3-2018, Que establece los requisitos mínimos de infraestructura y equipamiento de establecimientos para la atención médica de pacientes ambulatorios.

2.3. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA3-2011, Para la organización y funcionamiento de los laboratorios clínicos.

2.4. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos.

2.5. Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA3-2012, Que establece las características mínimas de infraestructura y equipamiento de hospitales y consultorios de atención médica especializada.

2.6. Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA2-2015, Para la atención a la salud del Grupo Etario de 10 a 19 años de edad.

2.7. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

2.8. Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.

2.9. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

2.10. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

2.11. Norma Oficial Mexicana NOM-240-SSA1-2012, Instalación y operación de la tecnovigilancia.

2.12. Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2021, Buenas Prácticas de fabricación de dispositivos médicos.

3. Definiciones

Para efectos del presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana se entiende por:

3.1 Aleatorización. Procedimiento de asignación de sujetos de investigación a un grupo de tratamiento o control, utilizando un sistema al azar, con la finalidad de disminuir el sesgo.

3.2 Aseguramiento de la calidad. A un sistema planeado de actividades que provee la certeza de que los productos y los servicios cumplen con los requisitos de calidad y proporciona los elementos para la mejora continua. Esencialmente, el aseguramiento de la calidad describe los medios para hacer cumplir los estándares de control de calidad y se utiliza para confirmar que un sistema es eficaz.

3.3 Asentimiento. Es el proceso mediante el cual los menores de 18 años o el incapaz, otorga en forma documentada un acuerdo afirmativo de su participación como sujeto de investigación en un estudio clínico. Se solicita el asentimiento a niños, niñas y adolescentes que, por razón de edad, aún no tienen capacidad de ejercicio para ejercer su autonomía respecto a decisiones de salud y que puedan comprender la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, contando con el pleno conocimiento de los aspectos que son relevantes para la toma de decisiones.

3.4 Auditoría. Proceso de revisión sistemática e independiente de las actividades y los documentos del estudio clínico, que se ejecuta con la finalidad de obtener evidencia para documentar de manera objetiva el grado de cumplimiento de los criterios establecidos en el Protocolo de Investigación, los Procedimientos Normalizados de Operación, las Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

3.5 Autoridad Reguladora. Órgano perteneciente a la Secretaría de Salud que ejerce las atribuciones de regulación, control, fomento y vigilancia sanitaria en materia de insumos para la salud y otros nuevos recursos.

3.6 Audit trail. Registros electrónicos que garantizan la integridad de los datos, permitiendo la reconstrucción de eventos relacionados con su creación, modificación o eliminación. Estos registros constituyen el respaldo e historial que autentifica las acciones operativas y de seguridad o para detectar o mitigar desviaciones y garantizar la validación del sistema informático en donde se lleva el registro de datos en un estudio clínico.

3.7 Bienestar de los sujetos de investigación. Integridad física, mental y social de los participantes en un estudio clínico.

3.8 Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Estándar internacional de calidad que rige de forma sistemática a los estudios clínicos para que su diseño, conducción, ejecución, monitoreo, Auditoría, registro, análisis y reporte final, garanticen que los derechos, la seguridad, el bienestar y la confidencialidad de los sujetos de investigación han sido respetados y protegidos; además, que los datos generados y los resultados informados, son verdaderos y precisos.

3.9 Buenas Prácticas de Documentación (BPD). Al conjunto de actividades relacionadas entre sí, que de manera individual o en conjunto, aseguran que los registros documentales o electrónicos sean originales, exactos, legibles, atribuibles, contemporáneos, confiables, completos y trazables desde su creación, actualización, modificación y preservación; además de asegurar su protección, confidencialidad, accesibilidad, distribución, uso, recuperación, almacenamiento, disponibilidad e impresión. Estos registros representan la validez de los resultados de una investigación.

3.10 Certificado de análisis. Al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas y avalado por la persona autorizada.

3.11 Cegamiento. Al procedimiento que se refiere a que los sujetos de investigación, los investigadores principales y a veces los responsables de la recolección y análisis de los datos clínicos deben ignorar cuál es la intervención asignada para que tal conocimiento no ejerza influencia alguna sobre ellos. El cegamiento es importante para evitar el sesgo en diferentes etapas de un estudio clínico controlado. El mecanismo de cegamiento debe quedar descrito en el Consentimiento Informado, como uno de los aspectos relevantes del diseño del estudio clínico.

3.12 Código de identificación del sujeto de investigación. Identificador único que el Investigador(a) Principal asigna a cada sujeto de investigación para proteger su identidad y que se utiliza en lugar del nombre o cualquier otro dato de identificación.

3.13 Comité de Bioseguridad (CB). Órgano colegiado, autónomo, institucional, multidisciplinario, plural y de carácter consultivo, que además de lo dispuesto en el artículo 98, fracción III de la Ley General de Salud, es el encargado de evaluar, emitir opinión técnica y dictaminar, sobre los aspectos de bioseguridad de un Protocolo de Investigación propuesto y dar seguimiento al estudio clínico, en el que se pretenda utilizar fuentes de riesgo a la salud (p. ej. radiación ionizante o electromagnética, técnicas de ingeniería genética, microorganismos patógenos o material biológico).

3.14 Comité de Ética en Investigación (CEI). Órgano colegiado, autónomo, institucional, multidisciplinario, plural y de carácter consultivo, que además de lo dispuesto en el artículo 41 Bis, fracción II de la Ley General de Salud, es el encargado de evaluar, emitir opinión técnica y dictaminar sobre los aspectos éticos de un Protocolo de Investigación propuesto, y dar seguimiento al estudio clínico, con la finalidad de proteger los derechos, la seguridad, la dignidad, el bienestar, la confidencialidad y la privacidad de todos los sujetos que participan en la investigación.

3.15 Comité de Investigación (CI). Órgano colegiado, autónomo, institucional, multidisciplinario, plural y de carácter consultivo, encargado de evaluar, emitir opinión técnica y dictaminar sobre la calidad técnica y mérito científico de un Protocolo de Investigación propuesto, y dar seguimiento al estudio clínico, con la finalidad de que se lleve a cabo conforme a los principios científicos de la investigación.

3.16 Comité independiente de monitoreo de datos. Grupo de expertos independientes al diseño y ejecución del estudio clínico, que puede ser establecido por el Patrocinador para evaluar a intervalos de tiempo determinados, el progreso de un estudio clínico, los datos de seguridad y las variables críticas de eficacia; así como recomendar al Patrocinador si se debe continuar, modificar o suspender un estudio clínico.

3.17 Comparador. Producto de investigación o comercializado (p. ej. control activo) o placebo, utilizado como referencia en un estudio clínico.

3.18 Confidencialidad. Protección de la información de un estudio clínico mediante un conjunto de medidas que previenen la divulgación o revelación de la información a individuos, entidades o durante procesos, sin que exista previa autorización de los involucrados en el estudio clínico.

3.19 Conflicto de interés. Cualquier circunstancia o situación en la que el juicio profesional o la integridad de las acciones de una persona o grupo involucrado en la investigación se ve afectado por un interés secundario, los cuales pueden ser financieros o personales, como el reconocimiento profesional, académico, concesiones o privilegios a terceros.

3.20 Consentimiento Informado. Proceso por el cual el sujeto de investigación, tutor o representante legal, expresan su voluntad por escrito, bajo libre elección, sin coacción alguna, para participar en un estudio clínico, habiendo sido debidamente informado de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, contando con el pleno conocimiento de los aspectos que son relevantes para su decisión.

3.21 Control de calidad. Las técnicas y actividades operacionales realizadas dentro del sistema de aseguramiento de la calidad para verificar que se han cumplido los requerimientos de calidad de las actividades relacionadas con el estudio clínico.

3.22 Datos fuente. Toda la información contenida en registros originales o primarios y sus copias certificadas, referentes a hallazgos clínicos, de laboratorio o gabinete, observaciones u otras actividades que son necesarias para su reconstrucción y la evaluación del estudio clínico. Los datos fuente están contenidos en los Documentos fuente.

3.23 Dictamen de los Comités. Documento escrito en el que se detalla el resultado del análisis y evaluación de los aspectos éticos, metodológicos y normativos propuestos en un Protocolo de Investigación y sus enmiendas. En dicho documento el emisor debe pronunciarse con una resolución fundamentada ya sea a favor (dictamen favorable) o en contra (dictamen no favorable).

3.24 Documentos. Todo registro de información en cualquier formato (incluyendo, entre otros, los registros escritos, electrónicos, magnéticos, ópticos, pruebas de imagen y gabinete), que describen los métodos, conducción o resultados de un estudio clínico, los factores que pueden afectar la ejecución de un estudio clínico, así como las acciones realizadas.

3.25 Documentos esenciales. Documentos que individual o colectivamente, permiten la evaluación de la realización de un estudio clínico y la calidad de los datos producidos.

3.26 Documentos fuente. Documentos originales, datos y registros (p. ej. historias clínicas, notas médicas, gráficas clínicas y administrativas, resultados de estudios de laboratorio, diarios de los sujetos de investigación o cuestionarios de evaluación, registros de dispensación de productos en investigación, datos registrados por instrumentos electrónicos, copias o transcripciones certificadas después de su verificación como copias exactas, microfichas, negativos fotográficos, microfilms o medios magnéticos, estudios de gabinete, archivos de los sujetos de investigación y registros guardados en la farmacia, en los laboratorios y en los departamentos médico-técnicos involucrados en el estudio clínico).

3.27 Enmienda. Cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o Protocolo de Investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del Investigador(a) Principal, o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o Protocolo de Investigación, formato de Consentimiento Informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.

3.28 Estudio clínico. A cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos.

3.29 Estudio Clínico Multicéntrico. Estudio clínico realizado en más de una Institución o Establecimiento de investigación, llevado a cabo por más de un investigador de acuerdo con un único Protocolo de Investigación con previa aprobación de los Comités y aprobación de la Autoridad reguladora.

3.30 Evento adverso. A cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento, vacuna u otros nuevos recursos, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

3.31 Evento adverso grave (Serio). Toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto en investigación y que puede poner en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan, hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria, son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa, son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido o son considerados médicamente importantes.

3.32 Formato de Reporte de Caso (FRC). A un documento impreso, óptico o electrónico diseñado para registrar toda la información del sujeto de investigación para ser reportada al Patrocinador.

3.33 Gestión de la Calidad. A las actividades coordinadas del estudio clínico que son fundamentales para garantizar la protección de los sujetos de investigación y la fiabilidad de los resultados del estudio clínico; está conformada por cuatro elementos: planificación, control, aseguramiento y mejora continua de la calidad.

3.34 Incidente. A cualquier acontecimiento que está relacionado con el uso de un dispositivo médico.

3.35 Informe técnico final. Al documento que debe presentar el Investigador(a) Principal a la Secretaría de Salud, para comunicar los resultados finales de un Protocolo de Investigación. Así como los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución.

3.36 Informe técnico parcial. Al documento que debe presentar el Investigador(a) Principal a la Secretaría de Salud, en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación.

3.37 Informe de Monitoreo Clínico. Informe escrito dirigido al Patrocinador, realizado por el monitor clínico después de cada revisión al estudio clínico, en forma presencial u otras formas de comunicación relacionada con el estudio clínico, de acuerdo con los Procedimientos normalizados de operación del Patrocinador.

3.38 Institución o Establecimiento donde se realiza investigación en seres humanos. A todo aquel donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, por sí misma o subrogadas, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas, llevar a cabo actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación.

3.39 Investigador Coordinador. Al profesional de la salud responsable de la coordinación de los investigadores principales de instituciones o establecimientos de investigación en estudios multicéntricos.

3.40 Investigador(a) Principal. Al profesional de la salud a quien la Secretaría de Salud autoriza un protocolo para la ejecución de una investigación en seres humanos 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.

3.41 Lex Artis. El conjunto de normas o criterios valorativos que el médico, en posesión de conocimientos, habilidades y destrezas, debe aplicar diligentemente en la situación concreta de un paciente y que han sido universalmente aceptados.

3.42 Manual del investigador. Documento de referencia que conjunta los datos clínicos y no clínicos sobre el producto en investigación.

3.43 Monitor clínico. Al profesional designado por el Patrocinador, que se encarga del monitoreo de un estudio clínico y que cuenta con competencias documentadas de los Procedimientos Normalizados de Operación que proporciona el Patrocinador, de las Buenas Prácticas Clínicas y de los requerimientos regulatorios del país.

3.44 Monitoreo Clínico. Acto de vigilar el desarrollo de un estudio clínico, y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el Protocolo de Investigación autorizado y los Procedimientos Normalizados de Operación, las Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

3.45 Monitoreo en sitio. Es una evaluación que se realiza en las instituciones o establecimientos de investigación donde se está ejecutando el estudio clínico.

3.46 Monitoreo centralizado o remoto. Es una evaluación remota de los datos acumulados, realizada por un monitor clínico.

3.47 Muestra biológica. Material de origen biológico obtenido de un ser humano para su análisis, investigación y diagnóstico.

3.48 Organización de Investigación por Contrato (CRO). Organización contratada por el Patrocinador para realizar una o más de las funciones o deberes de éste en relación con el estudio clínico.

3.49 Patrocinador. Persona física o moral que acepta responsabilidades que se expresan por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o Protocolo de Investigación.

3.50 Patrocinador-Investigador. Individuo que inicia y realiza, solo o con otros, un estudio clínico y bajo su propia dirección administra, dispensa, o utiliza el producto en investigación. El término únicamente hace referencia a un individuo que financia con sus propios recursos u obtenidos por medio de becas o donación, la ejecución de un estudio clínico, es decir, no incluye una corporación o una agencia. Las obligaciones de un Patrocinador-investigador abarcan tanto las de Patrocinador como las de investigador.

3.51 Plan de monitoreo. Documento que describe la estrategia, métodos, responsabilidades y requerimientos para el monitoreo del estudio clínico.

3.52 Profesional de la salud. Aquella persona cuyas actividades relacionadas con la medicina, farmacia, odontología, veterinaria, biología, bacteriología, enfermería, terapia física, trabajo social, química, psicología, optometría, ingeniería sanitaria, nutrición, dietología, patología y sus ramas y las demás que establezcan otras disposiciones aplicables, que requieren de título profesional o certificado de especialización legalmente expedido y registrado por las autoridades educativas competentes.

3.53 Procedimiento Normalizado de Operación (PNO). Al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

3.54 Producto en investigación. Conforme al objetivo y campo de aplicación de este Proyecto de Norma; insumos para la salud y otros nuevos recursos, utilizados o aplicados en seres humanos con fines de investigación, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para aprobar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

3.55 Protocolo de Investigación. Al documento que describe la propuesta de una investigación farmacológica y de otros nuevos recursos o modalidades diferentes a las establecidas en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuesto; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un Investigador Principal.

3.56 Sujeto de investigación. Al individuo que otorga su Consentimiento Informado por escrito, por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación en seres humanos.

3.57 Sujeto de investigación vulnerable o grupo subordinado. Individuo cuya disposición para ser voluntarios en un estudio clínico puede ser indebidamente influenciada por la expectativa, justificada o no, de los beneficios asociados con su participación o de la respuesta como represalia por parte de superiores jerárquicos en el caso de negarse a participar. Ejemplo de ello son los miembros de un grupo con una estructura jerárquica, tales como estudiantes, personal de laboratorio u hospital, empleados de una compañía farmacéutica, miembros de las fuerzas armadas y personas privadas de su libertad. Otros sujetos de investigación vulnerables incluyen los pacientes con enfermedades en situación terminal, pacientes con enfermedades raras, pacientes con discapacidad psiquiátrica, personas en residencias de adultos mayores, personas en situación de calle, pacientes en situaciones de emergencia, grupos pertenecientes a minorías étnicas, migrantes, refugiados, menores de edad y aquellos que son incapaces de dar su consentimiento.

3.58 Testigo. Persona independiente del estudio clínico, presente en el proceso de obtención del Consentimiento Informado que constata que la información que se proporciona al sujeto de investigación, no incide sobre su decisión de participación.

3.59 Trazabilidad. Conforme al objetivo y campo de aplicación de esta Norma, se entiende como el conjunto de acciones, medidas y procedimientos que permiten identificar y registrar de manera física o electrónica, el histórico, aplicación, distribución y localización de un objeto (p. ej. productos en investigación, muestra biológica, etc.).

3.60 Validación de sistemas informáticos. Proceso para establecer y documentar que los requisitos de un sistema informático pueden completarse en su totalidad desde el diseño hasta el desmantelamiento o transición a un sistema nuevo. El enfoque de la validación se basa en la evaluación de riesgo que tiene en cuenta el uso previsto del sistema, el potencial para afectar la protección y la confiabilidad de los resultados del estudio clínico y su transferencia.

3.61 Valores de referencia. Valores normales/intervalos de tolerancia para procedimientos médicos, pruebas clínicas y pruebas incluidas en el Protocolo de Investigación autorizado.

3.62 Verificación. Conforme al objetivo y campo de aplicación de esta Norma, es la visita realizada por personal expresamente autorizado por la Autoridad Reguladora, para revisar el cumplimiento de la Ley y demás disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud, de los documentos, instalaciones, equipamiento, archivos y cualquier otro elemento que considere, relacionado con el estudio clínico y que puede encontrarse en la Institución o Establecimiento de investigación, o en cualquier otro que considere oportuno verificar.

4. Símbolos y términos abreviados

4.1 Ley, Ley General de Salud.

4.2 Reglamento, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos.

4.3 Secretaría, Secretaría de Salud.

4.4 Investigación, Investigación en seres humanos.

4.5 Comités, Comité de Investigación, de Ética en Investigación y de Bioseguridad.

5. Generalidades

5.1 Todo Protocolo de Investigación para el empleo de medicamentos, materiales u otros nuevos recursos, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Autoridad Reguladora antes de iniciar su ejecución, en cumplimiento con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 2.4.

5.2 La ejecución de todo estudio clínico, debe estar a cargo de un Investigador Principal, quien debe contar con los títulos profesionales y certificados de especialización debidamente emitidos por las autoridades educativas competentes, además de contar con competencias documentadas en la materia de la investigación, así como en las Buenas Prácticas Clínicas.

5.3 Todo estudio clínico debe realizarse en una Institución o Establecimiento de Investigación, que cuente con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente para la ejecución del estudio clínico en todas sus etapas.

5.4 La ejecución del estudio clínico debe garantizar que se lleva a cabo en apego a los principios éticos y científicos que orientan la práctica médica y que los sujetos de investigación no son expuestos a daños, ni riesgos innecesarios o mayores que los beneficios esperados.

6. Principios de las Buenas Prácticas Clínicas

6.1 Los estudios clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki y deben cumplir con las Buenas Prácticas Clínicas, además de las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud y estándares internacionales.

6.2 Antes de iniciar un estudio clínico, deben considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto de investigación como para la sociedad. Un estudio clínico debe iniciarse y continuarse, únicamente, en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.

6.3 Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación son las consideraciones más importantes y deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

6.4 Los estudios clínicos deben estar científicamente sustentados en información preclínica que garanticen los mínimos de seguridad para su aplicación en seres humanos del Producto en Investigación y descritos en un protocolo de forma clara y detallada.

6.5 Los estudios clínicos se deben realizar en estricto apego al Protocolo de Investigación que previamente ha recibido un dictamen favorable de los Comités y la autorización de la Autoridad Reguladora.

6.6 La atención médica que reciben los sujetos de investigación debe ser responsabilidad de un profesional de la salud calificado.

6.7 Cada integrante del equipo de investigación implicado en la realización de un estudio clínico, debe estar calificado por su formación, capacitación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas, así como para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

6.8 Toda la información del estudio clínico debe ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su conservación, comunicación, interpretación y verificación. Al finalizar el estudio clínico, esta información puede ser consultada.

6.9 Se debe garantizar la privacidad de los sujetos de investigación, así como proteger la confidencialidad del estudio clínico, de acuerdo a las disposiciones aplicables.

6.10 Los Productos en Investigación deben fabricarse, manejarse y almacenarse de acuerdo con las Normas Oficiales Mexicanas de Buenas Prácticas de Fabricación descritas en los incisos 2.7 y 2.12 de este Proyecto de Norma, según corresponda y utilizarse de acuerdo con el Protocolo de Investigación autorizado.

6.11 Se debe implementar un sistema de Gestión de la Calidad con procedimientos que aseguren la calidad de cada aspecto del estudio clínico.

7. De los Comités

7.1 Los Comités, en el ámbito de su competencia y de acuerdo a la naturaleza de la investigación propuesta, serán los responsables de evaluar, emitir opinión técnica y dictaminar un Protocolo de Investigación, además de dar seguimiento para garantizar que la ejecución del estudio clínico se realiza conforme a los principios científicos, éticos y de bioseguridad, que dicta la práctica médica (*Lex Artis*), así como a las disposiciones aplicables, salvaguardando los derechos, dignidad, seguridad, confidencialidad y bienestar de los sujetos de investigación.

7.2 Los Comités deben contar con registro ante la Secretaría. Dicho registro, deberá mantener su vigencia al momento de que el Comité correspondiente evalúe, emita opinión técnica, y dictamine un Protocolo de Investigación.

7.3 Los integrantes de los Comités deben cumplir con los requerimientos de formación académica, capacitación y experiencia en los aspectos éticos, técnicos, científicos, metodológicos, normativos, regulatorios y de bioseguridad involucrados en el tipo de

investigación que se evalúa. La participación de los integrantes de los Comités tendrá un carácter honorífico.

7.4 El Presidente de cada Comité debe presentar un informe anual de actividades al titular, director o responsable sanitario de la Institución o Establecimiento de Investigación a la que pertenezcan, durante los primeros 30 días naturales del año.

7.5 Los recursos financieros de operación de los Comités deben ser proporcionados por la Institución o Establecimiento de Investigación a la que pertenecen, para garantizar sus actividades.

7.6 La Institución o Establecimiento de Investigación a la que pertenecen los Comités, puede recibir apoyos de fuentes externas por concepto de los Protocolos de Investigación que evalúen; dichos apoyos, no serán recibidos directamente por ningún integrante de los Comités, para evitar conflictos de interés en el cumplimiento de sus funciones. Las evaluaciones realizadas no significan ganancias financieras para la Institución o Establecimiento de Investigación al que pertenecen o de manera individual para ningún integrante de los Comités.

7.7 Los Comités deben comprobar que las fuentes de financiamiento de sus actividades se conozcan, estén documentadas, y no incurran en ningún conflicto de interés.

7.8 Los Comités deben establecer y mantener políticas internas, lineamientos, mecanismos o directrices para mantener la confidencialidad sobre la información a la que tienen acceso, así como para el manejo del conflicto de interés.

7.9 Los Comités deben desarrollar sus actividades y funciones en apego a los PNO y en concordancia a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

7.10 Los Comités realizan reuniones convocadas previamente, con la asistencia del número de miembros que establecen sus PNO, manteniendo un registro vigente de las sesiones celebradas, en el que consta la modalidad de la sesión (presencial o virtual), fecha y lugar de celebración, nombre y firma de los miembros participantes. Los Comités pueden sesionar de manera individual o en conjunto.

7.11 Los Comités deben evaluar la documentación que acompaña la solicitud de aprobación de un Protocolo de Investigación, documentando el proceso de evaluación y dictamen, identificando claramente el Protocolo de Investigación, los documentos evaluados y aprobados, así como el registro de las fechas de emisión de un dictamen, de acuerdo a los criterios establecidos en sus PNO. Al Protocolo de Investigación con dictamen favorable, se le realiza seguimiento por lo menos una vez al año.

7.12 Los Comités deben informar por escrito al Investigador(a) Principal, el dictamen de la evaluación de un Protocolo de Investigación, en un plazo no mayor a 30 días naturales contados a partir de la fecha de la solicitud de evaluación.

7.13 Los Comités deben revisar las acreditaciones académicas y experiencia del Investigador(a) Principal y del personal involucrado en la investigación, para considerar su idoneidad en la ejecución del estudio clínico propuesto.

7.14 Durante las sesiones de evaluación, los Comités pueden solicitar al Investigador(a) Principal que proporcione información sobre el protocolo clínico propuesto, pero debe abstenerse de participar con voto durante la deliberación e integración del dictamen que los Comités emitan.

7.15 Durante las sesiones de evaluación, los Comités pueden invitar expertos en materia de las áreas que requieran asesoría, con la finalidad de proporcionar información adicional que fortalezca la evaluación de un Protocolo de Investigación. Debe existir evidencia de que estos expertos no participan en la investigación que se está evaluando y que se abstienen de participar durante la deliberación e integración del dictamen que los Comités emitan.

7.16 Los Comités deben ser informados durante la ejecución del estudio clínico sobre:

- a. Las desviaciones al Protocolo de Investigación.
- b. Las modificaciones que supongan un incremento en el riesgo para los sujetos de investigación o afecten la realización del estudio clínico.
- c. Todos los eventos adversos graves e inesperados o incidentes asociados al estudio clínico.
- d. Número de sujetos de investigación incluidos, número de sujetos que retiran su consentimiento, número de sujetos que terminan el estudio clínico.
- e. Cualquier información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los sujetos de investigación o la ejecución del estudio clínico.

7.17 Los Comités deben contar con un archivo documental de los dictámenes emitidos, garantizando su conservación por al menos 5 años, considerando la fecha del último acto realizado en el estudio clínico. Esta información debe mantenerse disponible a solicitud de la Autoridad Reguladora.

7.18 Del Comité de Bioseguridad (CB).

7.18.1 El CB debe evaluar, emitir opinión técnica, dictaminar y dar seguimiento a los aspectos de bioseguridad de un Protocolo de Investigación propuesto, en el que se pretenda utilizar fuentes de riesgo a la salud, tales como: uso de radiación ionizante o electromagnética, técnicas de ingeniería genética, microorganismos patógenos o material biológico, reactivos contaminantes del ambiente y aquellas que la Secretaría determine materia de Bioseguridad, conforme a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

7.18.2 El CB basa sus evaluaciones, opiniones técnicas y dictamina, ajustándose a lo establecido en el Título IV del Reglamento.

7.18.3 El CB garantiza a través de sus evaluaciones, que las instalaciones, materiales y métodos involucrados, cumplen con las disposiciones aplicables en materia de Bioseguridad, antes, durante y después de la ejecución del estudio clínico; que durante la ejecución del estudio clínico, se aplican las medidas necesarias para salvaguardar la integridad física y biológica del personal ocupacionalmente expuesto, así como de los sujetos de investigación, la comunidad y el ambiente.

7.18.4 El CB debe presentar el Informe Anual de actividades ante la Secretaría, los primeros diez días hábiles del mes de junio de cada año.

7.19 Del Comité de Ética en Investigación (CEI).

7.19.1 El CEI debe evaluar, emitir opinión técnica, dictaminar y dar seguimiento sobre los aspectos éticos de un Protocolo de Investigación propuesto, con la finalidad de proteger los derechos, la seguridad, la dignidad, el bienestar, la confidencialidad y la privacidad de todos los sujetos que participan. Es su atribución apoyar en la toma de decisiones respecto de los problemas o dilemas bioéticos que se presenten en la investigación y solicitar la interrupción o suspensión, en caso de que la integridad de los sujetos que participan esté amenazada.

7.19.2 La constitución y funcionamiento de los Comités se sujetarán a lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, a los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

7.19.3 El CEI debe evaluar y dictaminar el Protocolo de Investigación y sus enmiendas, el formato de Consentimiento Informado y sus actualizaciones, los procedimientos de reclutamiento de sujetos (p. ej. Anuncios publicitarios, publicaciones en redes sociales, etc), el Manual del Investigador, la información referente a indemnizaciones y viáticos, entre otros documentos, asegurando que se cumplen con las disposiciones aplicables.

7.19.4 El CEI debe presentar un informe anual de actividades ante la Secretaría, dentro de los primeros treinta días naturales del año.

7.20 Del Comité de Investigación (CI).

7.20.1 El CI debe evaluar, emitir opinión técnica, dictaminar y dar seguimiento a los aspectos de calidad técnica y mérito científico de un Protocolo de Investigación propuesto, garantizando que se cumplan con los principios científicos de una investigación.

7.20.2 El CI debe emitir el dictamen de un Protocolo de Investigación propuesto, considerando la opinión de los Comités de Ética en Investigación y de Bioseguridad.

7.20.3 El CI debe presentar el informe anual de actividades ante la Secretaría, los primeros diez días hábiles del mes de junio de cada año.

7.20.4 El CI recibe del Investigador(a) Principal el informe técnico final, al término de la ejecución de un estudio clínico.

8. Del Investigador(a) Principal (IP)

8.1 El Investigador(a) Principal es el responsable de la ejecución del estudio clínico, quien debe ser un profesional de la salud titulado, con formación académica comprobable y experiencia probada en la materia que se pretenda investigar.

8.2 El Investigador(a) Principal tiene la obligación de conocer y aplicar lo establecido en las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud para conducir el estudio clínico con base en las Buenas Prácticas Clínicas, salvaguardando la seguridad y el bienestar de todos los participantes en la investigación.

8.3 El Investigador(a) Principal debe conducir el estudio clínico de acuerdo con el Protocolo de Investigación acordado con el Patrocinador, aprobado por los Comités y autorizado por la Autoridad Reguladora.

8.4 El Investigador(a) Principal es el responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con el estudio clínico.

8.5 Antes de iniciar un estudio clínico, el Investigador(a) Principal, debe contar con el dictamen favorable de los Comités en formato escrito y con fecha de aprobación legible para el Protocolo de Investigación y sus enmiendas, el formato de Consentimiento Informado, así como de los procedimientos de reclutamiento (p. ej. Anuncios publicitarios, publicaciones en redes sociales, etc.) y cualquier otra información escrita que le sea entregada a los sujetos de investigación.

8.6 El Investigador(a) Principal y el equipo de investigación, deben tener completo conocimiento sobre las propiedades del Producto en Investigación, tal como se describe en el Manual del Investigador, en la información del Producto en Investigación y en otras fuentes de información proporcionadas por el Patrocinador.

8.7 El Investigador(a) Principal debe de disponer del tiempo suficiente para conducir el Protocolo de Investigación y ejecutar o supervisar su desarrollo en la Institución o Establecimiento de Investigación autorizado por la Autoridad Reguladora, asegurando que se sigan los tiempos establecidos para su ejecución.

8.8 El Investigador(a) Principal debe contar con la disponibilidad de los recursos físicos, materiales y humanos para garantizar que el estudio clínico se ejecute conforme al Protocolo de Investigación autorizado.

8.9 El Investigador(a) Principal tiene la responsabilidad de seleccionar libremente a los integrantes del equipo de investigación, quienes deben contar con formación académica comprobable, además de entrenamiento en las Buenas Prácticas Clínicas.

8.10 El Investigador(a) Principal debe contar con un archivo actualizado de los títulos profesionales, certificados de especialización y diplomas del personal que integra el equipo de investigación.

8.11 El Investigador(a) Principal debe garantizar que todos los integrantes del equipo de investigación han sido informados y capacitados sobre el contenido del Protocolo de Investigación, los Productos en Investigación, sus tareas y así como de sus obligaciones para mantener la confidencialidad del contenido del Protocolo de Investigación y de los datos que se generen durante el estudio clínico.

8.12 El Investigador(a) Principal asigna, registra en el formato de delegación de tareas y supervisa las actividades que realiza cada integrante del equipo de investigación.

8.13 El Investigador(a) Principal debe garantizar la existencia y cumplimiento de los PNO y Políticas o Lineamientos para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas, a fin de que el equipo de investigación cumpla con las funciones y obligaciones

relacionadas al estudio clínico.

8.14 El Investigador(a) Principal no podrá iniciar el reclutamiento de sujetos de investigación sin contar con el dictamen favorable de los Comités. A su vez, no podrá implementar modificaciones o enmiendas al Protocolo de Investigación sin el dictamen favorable de los Comités, la conformidad del Patrocinador y la autorización de la Autoridad Reguladora.

8.15 No debe realizarse ninguna modificación del Protocolo de Investigación, sin un dictamen favorable previo emitido por los Comités, salvo cuando sea necesario realizar una acción inmediata, para proteger a los sujetos de investigación ante cualquier riesgo o cuando el cambio afecte solo a aspectos logísticos o administrativos del estudio clínico (p. ej. El cambio de monitor, el número de teléfono).

8.16 En caso de situaciones que pongan en peligro la vida del sujeto de investigación, el Investigador(a) Principal puede implementar las medidas que sean necesarias para salvaguardar la seguridad del sujeto de investigación, para tal caso se debe notificar a los Comités las acciones implementadas en un plazo no mayor a 24 horas.

8.17 El Investigador(a) Principal, tendrá la responsabilidad de justificar y documentar cualquier desviación del Protocolo de Investigación autorizado.

8.18 Durante y después de la participación de un sujeto de investigación en un estudio clínico, el Investigador(a) Principal debe asegurarse de que se le proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier evento adverso o incidente, incluyendo la alteración de los valores de laboratorio.

8.19 El Investigador(a) Principal debe entregar al sujeto de investigación una tarjeta o cualquier otro medio que permita identificar que el sujeto participa en un estudio clínico, donde al menos se especifique el nombre y teléfono del Investigador(a) Principal, identificador del Protocolo de Investigación, y la mención de contactar a dicho Investigador(a) Principal antes de cualquier intervención médica (excepto reanimación cardiopulmonar o contención de hemorragia), que portará y podrá mostrar al médico tratante, con el objetivo de hacerle saber al facultativo que está participando en un estudio clínico.

8.20 Los titulares de la Institución o Establecimiento de Investigación y el Investigador(a) Principal, deben permitir la ejecución de visitas de verificación y supervisión por parte de la Autoridad Reguladora, así como visitas de Monitoreo Clínico y de Auditoría por parte del Patrocinador.

9. Producto en Investigación

9.1 La existencia de la evidencia de los datos de seguridad, eficacia, efectividad y funcionalidad, según aplique al tipo de Producto en Investigación, es responsabilidad del Patrocinador. Lo anterior con la finalidad de avalar el uso de un Producto en Investigación en la población donde se aplicará el estudio clínico, acorde a lo descrito en el Manual del Investigador, a la Información para Prescripción o en el Instructivo de Uso autorizado.

9.2 El resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de Productos de Investigación, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas del Producto en Investigación, debe ser conservado por el Patrocinador y, mantenerse disponible a solicitud de la Autoridad Reguladora.

9.3 El Producto en Investigación debe cumplir con las disposiciones aplicables en materia de Buenas Prácticas de Fabricación, además de contar con una codificación y etiquetado que permitan mantener el cegamiento, cuando aplique.

9.4 El Producto en Investigación debe mantener las características de calidad, estabilidad y funcionalidad según aplique al tipo de producto, durante el periodo de uso en el estudio clínico.

9.5 Cualquier cambio en las características iniciales del Producto en Investigación durante la ejecución del estudio clínico, debe someterse a los Comités para su evaluación y ante la Autoridad Reguladora para su autorización, previo a su uso con los sujetos de investigación.

9.6 La distribución de los Productos en Investigación a la Institución o Establecimiento de Investigación, es responsabilidad del Patrocinador, para su oportuna dispensación o administración al sujeto de investigación, acorde a los tiempos establecidos en el Protocolo de Investigación autorizado.

9.7 En relación al Producto en Investigación, el Patrocinador debe:

- a. Mantener registros de los documentos de envío, recepción, distribución, devolución y destrucción del Producto en Investigación;
- b. Mantener un sistema documentado del retorno de Productos en Investigación en caso de productos dañados, finalización del estudio o productos con fechas de caducidad vencida, y
- c. Mantener un sistema documentado para la disponibilidad de Productos en Investigación no utilizados.

9.8 Las condiciones específicas para el almacenamiento del Producto en Investigación (p. ej. Protección de luz), el tiempo de almacenamiento, las soluciones necesarias para la reconstitución del Producto en Investigación, los insumos necesarios para la administración o uso del Producto en Investigación, deben ser comunicadas por el Patrocinador a todas las partes implicadas (p. ej. Monitores Clínicos, Investigadores Principales, farmacéuticos, jefes de almacén, etc.).

9.9 El Investigador(a) Principal debe implementar los PNO para la recepción, almacenamiento, conservación, distribución, administración, destrucción y devolución del Producto en Investigación, con la información que el Patrocinador proporcione.

9.10 El resguardo y control del Producto en Investigación en la Institución o Establecimiento de Investigación, es responsabilidad del Investigador(a) Principal, para lo cual debe documentar su trazabilidad, incluyendo las condiciones de recepción, almacenamiento, conservación, distribución, administración, destrucción o devolución; además debe:

a. Integrar registros de control trazables de entradas y salidas de los Productos en Investigación. Dichos registros describirán al menos, la fecha de recepción, la cantidad recibida, número de lote/serie, fecha de caducidad, código asignado al Producto en

Investigación;

b. Documentar los Productos en Investigación suministrados a los sujetos de investigación, acorde con el esquema de administración especificado en el Protocolo de Investigación autorizado, así como los destruidos o devueltos al Patrocinador, y

c. Mantener un registro continuo y trazable de las condiciones de conservación y almacenamiento (p. ej. Protección de luz, temperatura, humedad), garantizando que éstas cumplan con las especificadas en el Protocolo de Investigación autorizado.

9.11 El Investigador(a) Principal o el miembro del equipo de investigación designado, debe explicar el uso correcto del Producto en Investigación a cada sujeto de investigación, así como supervisar el uso y consumo indicado del Producto en Investigación.

9.12 Para los casos en que la administración del Producto en Investigación sea en la Institución o Establecimiento de Investigación, el Investigador(a) Principal puede delegar estas actividades a un integrante del equipo, para lo cual debe capacitarlo previamente sobre el uso del Producto en Investigación, acorde al Protocolo de Investigación autorizado.

9.13 Durante el proceso de asignación aleatoria de los sujetos de investigación, el Patrocinador debe utilizar un código de identificación del sujeto de investigación inequívoco, que permita la identificación y la trazabilidad de los datos registrados para cada sujeto.

9.14 El Investigador(a) Principal debe seguir los procedimientos de aleatorización especificados en el Protocolo de Investigación autorizado y garantizar que únicamente se abrirá el código de identificación del sujeto de investigación, siguiendo los criterios señalados en el Protocolo de Investigación autorizado. Se debe documentar y explicar inmediatamente al Patrocinador, cualquier ruptura del cegamiento (p. ej. Accidentalmente o por aparición de un evento adverso grave).

9.15 En los estudios clínicos bajo cegamiento, el Patrocinador y el Investigador(a) Principal deben implementar sistemas de codificación del Producto en Investigación, que incluirán un mecanismo que permita su oportuna identificación en caso de una urgencia médica (apertura del cegamiento) y que mantenga al resto de los sujetos de investigación bajo el cegamiento.

9.16 En caso de una apertura del cegamiento, el Investigador(a) Principal debe notificarlo, documentarlo y justificarlo ante el Patrocinador, acorde a los tiempos señalados en el Protocolo de Investigación autorizado.

10. Consentimiento Informado

10.1 El Consentimiento Informado de cada sujeto de investigación debe ser obtenido antes de su participación en el estudio clínico.

10.2 El proceso de Consentimiento Informado debe realizarse de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud, las Buenas Prácticas Clínicas y los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

10.3 La información oral y escrita que se proporcione al sujeto de investigación para la obtención del Consentimiento Informado debe incluir los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud. Ésta debe ser redactada en un lenguaje claro, entendible; no debe ser utilizado ningún tipo de lenguaje técnico o que lleve al sujeto de investigación o al representante legal a renunciar o a parecer que renuncia a cualquier derecho legal; o que libere o parezca liberar al Investigador(a) Principal o al Patrocinador de sus obligaciones en caso de negligencia.

10.4 El Investigador(a) Principal no puede, ni debe coaccionar o influir indebidamente en el sujeto de investigación para que participe en el estudio clínico.

10.5 El formato de Consentimiento Informado donde el sujeto de investigación registre su aceptación para participar en el estudio clínico, debe cumplir con lo dispuesto en el Título Segundo, Capítulo I del Reglamento. Además, debe describir:

- a. Que el estudio clínico representa una investigación clínica;
- b. Los tratamientos del estudio clínico y la posible asignación aleatoria para cada tratamiento;
- c. Las responsabilidades del sujeto de investigación;
- d. Aquellos aspectos del estudio clínico que son experimentales;
- e. En caso de existir un reembolso por concepto de viáticos previsto al sujeto de investigación por su participación en el estudio clínico, se describe en qué consiste el recurso y para que está destinado;
- f. La duración esperada de la participación del sujeto de investigación en el estudio clínico;
- g. El número aproximado de sujetos de investigación implicados en el estudio clínico;
- h. Las circunstancias o razones previsibles bajo las cuales puede finalizar la participación del sujeto de investigación en el estudio clínico;
- i. Las personas de contacto para obtener información adicional del estudio clínico y de sus derechos como sujetos de investigación;
- j. Los datos de contacto para informar los eventos adversos o incidentes;
- k. La información del establecimiento y proceso para la atención de urgencias relacionadas con la ejecución del estudio clínico;
- l. La información del establecimiento donde se almacenarán y procesarán las muestras;
- m. Que la Autoridad Reguladora para fines de verificación, así como los Comités, Monitores Clínicos y auditores para fines de revisión, tendrán acceso directo al expediente clínico original, a los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del sujeto de investigación, de conformidad con lo establecido en las disposiciones aplicables, y

n. El registro de la fecha en que se signa el formato de Consentimiento Informado.

10.6 Para la obtención del Consentimiento Informado, el Investigador(a) Principal, debe otorgar al sujeto de investigación o a su representante legal, la oportunidad y tiempo suficiente para resolver sus dudas sobre los detalles del estudio clínico y para decidir sobre su participación, considerando las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud. Este proceso debe llevarse a cabo en un espacio físico, que mantenga la privacidad de los sujetos de investigación y puede ser ejecutado por el Investigador(a) Principal o un miembro del equipo de investigación.

10.7 Antes de la participación de un sujeto en investigación en un estudio clínico, el Investigador(a) Principal debe proporcionar al sujeto o a su representante legal, copia del formato de Consentimiento Informado, con el registro de firma y fecha del documento, así como en las actualizaciones de este formato relacionadas con las enmiendas. Una copia u original, debe permanecer en el expediente clínico del sujeto en investigación.

10.8 En caso de epidemia de carácter grave, peligro de propagación de enfermedades transmisibles, situaciones de emergencia o catástrofes que afecten al país o en aquellas situaciones en las que por situación migratoria el padre, la madre o tutor no puede estar presente en la Institución o Establecimiento de Investigación en el proceso de obtención del Consentimiento Informado, pueden ser utilizados medios electrónicos, magnéticos, electromagnéticos, ópticos, magneto-ópticos o de cualquier otra tecnología, para hacer constar el otorgamiento del Consentimiento Informado del sujeto de investigación o su representante legal, así como de sus dos testigos. Dicho proceso debe cumplir con los requisitos establecidos en el inciso 11.5 del presente Proyecto de Norma.

10.9 En caso de disponer de nueva información que pueda modificar la decisión del sujeto en investigación para continuar con su participación en el estudio clínico, el formato de Consentimiento Informado debe modificarse y someterse para trámite como enmienda ante los Comités y la Autoridad Reguladora, antes de su aplicación.

10.10 Para la realización de investigaciones en menores de edad o incapaces, el proceso de Consentimiento Informado debe considerar lo señalado en el Título Segundo, capítulo III De la Investigación en Menores de Edad o Incapaces del Reglamento.

10.11 Cuando la capacidad mental y estado psicológico del menor o incapaz lo permitan, debe obtenerse su asentimiento, para ser incluido como sujeto de investigación en un estudio clínico. El proceso de obtención del asentimiento, debe documentarse considerando:

- a. Que su participación es esencial para la generación de los conocimientos que se pretenden obtener y tuvo acceso a información suficiente utilizando métodos didácticos acorde a su edad, capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica, con un lenguaje claro, entendible e incluyente, adecuado al nivel de escolaridad y contexto cultural;
- b. Que le fueron explicados los procedimientos y riesgos a los que se someterá con la expectativa de obtener un probable beneficio y que está en libertad de rechazar en cualquier momento el procedimiento y declinar su participación en la investigación, y
- c. Que ha tenido derecho a expresar su opinión libremente y que su voluntad ha sido escuchada, aceptando su inclusión como sujeto de investigación, con el pleno conocimiento de los aspectos que son relevantes para la toma de decisiones.

10.12 Para la realización de estudios clínicos en menores de edad, el proceso de Consentimiento Informado debe de considerar lo señalado en el Título Segundo, capítulo III De la Investigación en Menores de Edad o Incapaces del Reglamento.

10.13 Para la realización de estudios clínicos en mujeres embarazadas, el proceso de Consentimiento Informado debe considerar lo señalado en el Título Segundo, capítulo IV De la investigación en Mujeres en Edad Fértil, Embarazadas, durante el Trabajo de Parto, Puerperio, Lactancia y Recién Nacidos; de la utilización de Embriones, Óbitos y Fetos y de la Fertilización Asistida del Reglamento.

10.14 Para la realización de estudios clínicos en grupos subordinados o grupos vulnerables, el proceso de Consentimiento Informado debe considerar lo señalado en el Título Segundo, capítulo V De la Investigación en Grupos Subordinados del Reglamento.

10.15 La realización de estudios clínicos en pueblos o individuos indígenas, debe efectuarse cuando se cumplan, además de lo dispuesto en el Título Segundo, Capítulo II De la Investigación en Comunidades del Reglamento; las siguientes condiciones:

- a. La ejecución de un estudio clínico, debe apegarse a los usos y costumbres que dicten las condiciones políticas, sociales y culturales de un pueblo indígena, considerando el interés de la comunidad involucrada;
- b. El Investigador(a) Principal debe desarrollar formas y medios de comunicación acordes a la identidad étnica, lengua, sistema de creencias o nivel educativo del pueblo o individuo indígena, a fin de facilitar la comprensión de la información y conceptos del estudio clínico. Para lo cual pueden formar parte del proceso de obtención de Consentimiento Informado, antropólogos, sociólogos, trabajadores sociales, traductores e intérpretes que tengan conocimiento de la lengua y cultura de un pueblo o individuo indígena;
- c. El formato de Consentimiento Informado debe estar redactado en la lengua del pueblo o individuo indígena y puede incluir el material gráfico que se considere necesario para la comprensión de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá el sujeto en investigación;
- d. En caso que la Autoridad Civil del pueblo indígena lo solicite, el Investigador(a) Principal hará de su conocimiento el Protocolo de Investigación para la obtención de su visto bueno, y
- e. Si la Autoridad Civil del pueblo indígena lo solicita, se deben presentar informes periódicos sobre el avance y resultado de la investigación clínica. Dichos informes se presentarán en la lengua de la comunidad a la que pertenece la Autoridad Civil.

10.16 En caso de que el sujeto de investigación decida retirarse del estudio clínico, el proceso de revocación del Consentimiento Informado debe quedar documentado.

10.17 En observancia a los derechos de los sujetos en investigación que entregan material biológico, para fines de investigación clínica, el Investigador(a) Principal, podrá adoptar los principios establecidos en la Declaración de Taipéi, para la recopilación, almacenamiento, organización y análisis de la información obtenida.

11. Documentos, Registros, Informes y Reportes

11.1 Los Documentos fuente del estudio clínico son generados y conservados bajo responsabilidad del Investigador Principal, garantizando la calidad y validez de los datos obtenidos durante la investigación.

11.2 Todos los datos fuente deben ser atribuibles, legibles, contemporáneos, originales, precisos y completos. Los cambios en los datos fuente deben ser trazables, no deben ocultar el registro original y deben explicarse si es necesario, este criterio es aplicable para los formatos físicos o electrónicos. Las Instituciones o Establecimientos de Investigación que utilicen sistemas electrónicos de registro, deben mantener el Audit Trail del documento fuente.

11.3 El Investigador(a) Principal debe integrar un archivo del estudio clínico que contenga el Protocolo de Investigación autorizado, las enmiendas autorizadas, las aprobaciones de los Comités, los Documentos fuente, los Informes generados y todo el material documental relacionado con el estudio clínico, mismos que deberán estar disponibles a petición del Monitor Clínico, los Comités o la Autoridad Reguladora.

11.4 El Investigador(a) Principal debe tomar las medidas necesarias para prevenir la destrucción accidental o prematura de los Documentos del estudio clínico.

11.5 Durante la ejecución del estudio clínico el Patrocinador debe informar y acordar por escrito a cada Investigador(a) Principal, el tiempo de resguardo de los Documentos relacionados con el estudio clínico.

11.6 Una vez concluido formalmente el estudio clínico, el resguardo y conservación de los Documentos esenciales es responsabilidad del Patrocinador. El tiempo de resguardo será al menos de 5 años, contados a partir de la fecha de cierre del estudio clínico. A partir de la fecha de autorización de comercialización de un Producto en Investigación, los Documentos esenciales serán resguardados al menos 2 años. El periodo de retención podrá ser mayor cuando así sea acordado por las partes.

11.7 Si el Patrocinador suspende el estudio clínico de un Producto en Investigación, debe conservar todos los Documentos esenciales al menos 2 años después de la fecha de suspensión formal.

11.8 Los Documentos fuente del estudio clínico deben ser conservados conforme lo señalado en el Apéndice A (Normativo). Documentos esenciales de este Proyecto de Norma.

11.9 Los datos incluidos en el Formato de Reporte de Caso (FRC), que se deriven de Documentos fuente deben ser consistentes con dichos Documentos o, en caso contrario, se debe contar con la justificación de las discrepancias. Cualquier modificación o corrección de los datos del FRC debe ser fechado, firmado con las iniciales del autor y explicar el cambio, sin ocultar los datos originales. Lo anterior, es aplicable tanto a los cambios o las correcciones en formatos físicos o electrónicos (se debe mantener un Audit Trail).

11.10 El Patrocinador debe facilitar al Investigador(a) Principal una guía operativa para el funcionamiento del sistema de FRC que describa los mecanismos para realizar registros y correcciones. Además de garantizar la existencia de un PNO para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación.

11.11 Cuando se utilicen sistemas de manejo electrónico de datos o sistemas electrónicos remotos, el Patrocinador o el Investigador(a) Principal en el ámbito de sus competencias, deben:

- a. Asegurar y documentar que el sistema electrónico de procesamiento de datos esté validado en todas sus fases y cumpla con los requerimientos establecidos en cuanto a la integridad, exactitud y confiabilidad;
- b. Integrar los PNO para usar estos sistemas electrónicos;
- c. Asegurar que los sistemas electrónicos cuenten con la función de Audit Trail para registrar la fecha y hora de ingreso de los usuarios, seguimiento de las ediciones y de los datos del autor. Además de permanecer disponible en un formato claro y entendible, durante su periodo de retención, para permitir evidencia en la cadena de eventos;
- d. Mantener un sistema de seguridad que impida el acceso no autorizado a los datos;
- e. Mantener una lista de las personas autorizadas para realizar cambios en los datos;
- f. Mantener un respaldo adecuado de los datos;
- g. Salvaguardar el cegamiento, si lo hubiera, y
- h. Asegurar que el sistema pueda ser auditado.

11.12 El Investigador(a) Principal debe contar con un registro actualizado del número de sujetos de investigación reclutados.

11.13 El Investigador(a) Principal debe contar con un registro trazable sobre las condiciones de conservación e integridad de las muestras biológicas recolectadas que son enviadas para su análisis a laboratorios centrales en territorio nacional o extranjero.

11.14 En la Institución o Establecimiento de Investigación debe existir un registro actualizado de los estudios clínicos que se están ejecutando, así como el nombre del Investigador(a) Principal que los conduce.

11.15 Acorde al Protocolo de Investigación autorizado, el Patrocinador puede establecer un Comité independiente de monitoreo de datos. Dicho Comité debe estar integrado por personal con acreditación y experiencia en áreas afines a la

bioestadística, con la finalidad de evaluar el progreso de un estudio clínico y con la facultad de emitir las recomendaciones al Patrocinador para continuar, modificar o detener el estudio clínico, con base en los datos de eficacia y seguridad, o efectividad y funcionalidad de un Producto en Investigación.

11.16 El Investigador(a) Principal debe integrar y presentar un informe técnico parcial por escrito ante los Comités, acorde a los procedimientos operativos de cada uno y ante la Autoridad Reguladora, al menos una vez al año.

11.17 El Investigador(a) Principal debe notificar por escrito, al Patrocinador, a los Comités y a la Autoridad Reguladora, cualquier cambio que afecte la ejecución de la investigación o incremente el riesgo para el sujeto de investigación. Si estos cambios impactan a los Documentos que forman parte del Protocolo de Investigación previamente autorizado, se deberán presentar como una enmienda a la Autoridad Reguladora.

11.18 Se debe informar inmediatamente al Patrocinador de todos los eventos adversos o incidentes considerando lo descrito en el Protocolo de Investigación autorizado. Dicha notificación debe ir seguida de Informes escritos y detallados. Tanto en el Informe inicial como en el de seguimiento, se debe identificar al sujeto de investigación involucrado, mediante un código de identificación del sujeto de investigación único y no por sus datos personales.

11.19 Los eventos adversos o incidentes deben ser debidamente documentados en el FRC.

11.20 La notificación a la Secretaría de cualquier evento adverso o incidente, que ocurra durante la ejecución de estudios clínicos, incluyendo los multicéntricos, debe realizarse de conformidad con las disposiciones señaladas en las Normas Oficiales Mexicanas referidas en los incisos 2.10 y 2.11 de este Proyecto de Norma.

11.21 El Patrocinador debe reportar de forma expedita al Investigador(a) Principal y Comités, los Informes de todos los eventos adversos e incidentes que sean a la vez graves e inesperados, incluyendo los ocurridos en estudios multicéntricos nacionales o internacionales. Dichos informes cumplirán con las disposiciones señaladas en las Normas Oficiales Mexicanas referidas en los incisos 2.10 y 2.11 de este Proyecto de Norma.

11.22 El Patrocinador debe notificar de manera inmediata al Investigador(a) Principal y a la Autoridad Reguladora cualquier información importante que pudiera afectar negativamente la seguridad de los sujetos de investigación, durante la ejecución del estudio clínico o modificar el dictamen favorable de los Comités.

11.23 El Patrocinador debe presentar a la Autoridad Reguladora las actualizaciones de seguridad y los Informes periódicos, de conformidad con las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

11.24 Cuando el Investigador(a) Principal notifique la defunción de un sujeto de investigación, debe facilitar al Patrocinador, al CEI y a la Autoridad Reguladora, toda la información complementaria que estos le soliciten.

11.25 Al término del estudio clínico, el Investigador(a) Principal debe presentar un Informe técnico final ante los titulares de la Institución o Establecimiento de Investigación, a los Comités, así como ante la Autoridad Reguladora.

11.26 El Patrocinador debe asegurarse de que los Informes técnico parcial y final del estudio clínico se integran y presentan ante la Secretaría conforme a las disposiciones aplicables.

12. Suspensión del Estudio Clínico

12.1 De conformidad con lo dispuesto en el artículo 14, fracción IX del Reglamento, deberá ser suspendida la investigación de inmediato por el Investigador Principal, en el caso de sobrevenir el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto de investigación en quien se realice la investigación, así como cuando éste lo solicite.

12.2 Si el estudio clínico es terminado antes del periodo estimado o se suspende por alguna razón, el Investigador(a) Principal debe avisar de inmediato a los sujetos de investigación y se debe asegurar la atención médica de éstos.

12.3 Si el Investigador(a) Principal suspende o finaliza un estudio clínico, sin el acuerdo previo del Patrocinador, debe informar puntualmente al Patrocinador, a la directiva de la Institución o Establecimiento de Investigación, a los Comités y a la Autoridad Reguladora, mediante la presentación de una justificación en formato escrito que contenga las razones de la suspensión o finalización anticipada.

12.4 Si el Patrocinador suspende o finaliza un estudio clínico, debe informar puntualmente al Investigador(a) Principal, a la directiva de la Institución o Establecimiento de Investigación, a los Comités y a la Autoridad Reguladora, mediante la presentación de una justificación en formato escrito que contenga las razones de la suspensión o finalización anticipada.

12.5 Si los Comités retiran el dictamen favorable de un estudio clínico, el Investigador(a) Principal informará al Patrocinador, a la directiva de la Institución o Establecimiento de Investigación y a la Autoridad Reguladora, mediante la presentación de una justificación en formato escrito que contenga las razones del retiro del dictamen favorable.

13. Gestión de la Calidad

13.1 Para conducir un estudio clínico se debe implementar un sistema de Gestión de la Calidad, con la integración de los PNO que aseguren la calidad en cada etapa del estudio clínico, con el objetivo de garantizar la protección de los sujetos de investigación, la validez y fiabilidad de los resultados.

13.2 El Patrocinador debe asegurarse que la Institución o Establecimiento de Investigación donde se va a realizar la ejecución del estudio clínico, establezca, implemente, mantenga y mejore continuamente un sistema de control y Gestión de la Calidad que considere todas las etapas del proceso de la investigación.

13.3 El sistema de Gestión de la Calidad debe señalar las responsabilidades del Patrocinador, del Investigador(a) Principal, y de los demás integrantes del equipo de investigación.

13.4 El sistema de Gestión de la Calidad debe determinar los métodos para asegurar y controlar la calidad del estudio clínico y asegurar que se cumplan con los objetivos en cada etapa de la investigación.

13.5 El sistema de Gestión de la Calidad debe integrar los PNO para la instalación, configuración, funcionalidad, uso, recopilación de datos, mantenimiento, control de seguridad, control de cambios, respaldo y recuperación de datos, atención de contingencias, desmantelamiento y validación de los sistemas electrónicos implementados.

13.6 El sistema de Gestión de la Calidad debe asegurar la integridad de los datos incluyendo cualquier registro que describa el contexto, contenido, estructura y el proceso de transcripción de los datos contenidos en los Documentos fuente a los FRC, y el acceso controlado solo para personas autorizadas. Durante la transcripción de datos, debe ser posible comparar los datos originales y las observaciones, con los datos transcritos.

14. Patrocinador

14.1 Es responsabilidad del Patrocinador, Patrocinador-investigador, realizar la solicitud de autorización del Protocolo de Investigación ante la Autoridad Reguladora.

14.2 El Patrocinador es el responsable de asegurar que los estudios clínicos se ejecutan de acuerdo con el Protocolo de Investigación autorizado, con base en las Buenas Prácticas Clínicas y en las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud, a fin de garantizar la protección de los sujetos de investigación y la veracidad de los resultados del estudio clínico.

14.3 El Patrocinador debe garantizar que la ejecución de toda investigación se lleva a cabo por profesionales de la salud titulados, con formación académica comprobable y experiencia probada en la materia que se pretenda investigar.

14.4 El Patrocinador debe proporcionar los recursos adecuados para la ejecución del estudio clínico conforme al Protocolo de Investigación autorizado.

14.5 El Patrocinador debe facilitar al Investigador(a) Principal el Protocolo de Investigación, el Formato de Consentimiento Informado y el Manual del Investigador actualizado, así como toda la documentación involucrada en el estudio clínico, previa firma del convenio de confidencialidad. Entre el Patrocinador e Investigador(a) Principal se acordará el tiempo necesario para su revisión, antes de firmar el contrato para la ejecución del estudio clínico.

14.6 Toda documentación involucrada en el Protocolo de Investigación, que el Patrocinador le presente al Investigador(a) Principal, debe estar redactada en idioma español o inglés, actualizada y disponible en tiempo y forma para su aplicación en la ejecución del estudio clínico.

14.7 El Patrocinador debe actualizar el Manual del Investigador a medida que disponga de información relevante y darlo a conocer en tiempo y forma al Investigador(a) Principal. A su vez, el Investigador(a) Principal debe someter los cambios ante los Comités para su aprobación. Una vez emitido el dictamen de los Comités, el Patrocinador debe someter ante la Autoridad Regulatoria la solicitud de autorización como enmienda.

14.8 El Patrocinador debe establecer un convenio o contrato, con el Investigador(a) Principal y con la directiva de la Institución o Establecimiento de Investigación, para la ejecución del estudio clínico conforme al Protocolo de Investigación autorizado, las Buenas Prácticas Clínicas y demás disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

14.9 Los convenios o contratos entre el Patrocinador, Investigador(a) Principal, directiva de la Institución o Establecimiento de Investigación y cualquier otra parte implicada en la ejecución del estudio clínico, deben constar por escrito y describir los aspectos financieros.

14.10 El Patrocinador es el responsable de llegar a un acuerdo con todas las partes implicadas en el estudio clínico, con el objetivo de garantizar que toda la información debe de estar disponible para el Monitoreo Clínico, las Auditorías por parte del Patrocinador o las supervisiones de los Comités, así como para la vigilancia por parte de la Autoridad Reguladora.

14.11 El Patrocinador tiene la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del estudio clínico, por lo que debe garantizar la supervisión de obligaciones y funciones que realizan en su nombre, el Investigador(a) Principal y la Institución o Establecimiento de Investigación.

14.12 Cualquier cambio que implique una transferencia de derechos y obligaciones que impacte al Protocolo de Investigación autorizado, debe notificarse a la Autoridad Reguladora.

14.13 La responsabilidad del Patrocinador relacionada con los daños a la salud en los sujetos de investigación derivado del desarrollo del estudio clínico, debe quedar registrada en el Protocolo de Investigación, convenio y en el formato de Consentimiento Informado. Dicha responsabilidad debe cumplir con las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

15. Organización de Investigación por Contrato (CRO)

15.1 La CRO debe contar con la documentación legal correspondiente para su funcionamiento.

15.2 En relación con la ejecución del estudio clínico, el Patrocinador puede transferir una o más de sus funciones o deberes a una CRO. Dicha transferencia debe quedar establecida en un convenio o contrato que describa claramente la aceptación de la CRO. Es responsabilidad del Patrocinador cualquier función o deber que no esté transferida o asumida por una CRO, así como la calidad e integridad de los datos generados en el estudio clínico.

15.3 Todas las referencias que se hacen al Patrocinador en este Proyecto de Norma, aplican a la CRO cuando asuma las funciones o deberes relacionados con la ejecución de un estudio clínico.

15.4 Las actividades en materia de farmacovigilancia y tecnovigilancia delegadas a la CRO, deben cumplir con las disposiciones de las Normas Oficiales Mexicanas señaladas en los incisos 2.10 y 2.11 de este Proyecto de Norma.

16. Monitoreo Clínico

16.1 El Monitoreo Clínico tiene como objetivo constatar que:

- a. Los derechos y bienestar de los sujetos en investigación estén protegidos;
- b. Que los datos obtenidos en el estudio clínico son exactos, completos y verificables con los Documentos fuente, y
- c. La ejecución del estudio clínico se lleva a cabo de acuerdo con el Protocolo de Investigación y las enmiendas autorizadas, las Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

16.2 El Monitor Clínico es el profesional designado por el Patrocinador, que se encarga del monitoreo de un estudio clínico y que cuenta con competencias documentadas de los PNO que proporciona el Patrocinador, de las Buenas Prácticas Clínicas y de los requerimientos regulatorios del país.

16.3 El Monitor clínico debe tener conocimiento del Producto en Investigación, el Protocolo de Investigación autorizado, el formato de Consentimiento Informado y cualquier otra información escrita que sea facilitada a los sujetos de investigación, el sistema de Gestión de la Calidad, las Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

16.4 El Patrocinador debe desarrollar un Plan de Monitoreo Clínico, con enfoque sistemático, priorizado, y basado en riesgos, con el objetivo de proteger a los sujetos en investigación y limitar los riesgos en el proceso de integración de los datos del estudio clínico. El Plan de Monitoreo Clínico debe especificar:

- a. El objetivo, alcance y frecuencia de las visitas de Monitoreo Clínico;
- b. Las responsabilidades de todas las partes involucradas durante el Monitoreo Clínico;
- c. Las herramientas para la ejecución del Monitoreo Clínico;
- d. Los datos y procesos críticos a monitorear;
- e. La clasificación de los hallazgos, y
- f. La metodología y responsabilidades para realizar el seguimiento de las observaciones.

16.5 El Patrocinador podrá elegir entre Monitoreo en sitio y Monitoreo centralizado o una combinación de ambos. Documentará la justificación de la estrategia de Monitoreo elegida en el Plan de Monitoreo. El Monitoreo Clínico debe realizarse antes, durante y tras el cierre del estudio clínico.

16.6 El Monitoreo centralizado debe incluir el análisis de los datos obtenidos y registrados en el estudio clínico, identificar registros faltantes, incoherentes, atípicos, con variabilidad inesperada y desviaciones del Protocolo de Investigación. Evaluar errores sistemáticos o notables en la recolección de datos o manipulación de datos potenciales, problemas de integridad de datos, analizar características, realizar métricas; y seleccionar las Instituciones o Establecimientos de Investigación para el Monitoreo Clínico.

16.7 Responsabilidades del Monitor Clínico

16.7.1 El Monitor Clínico actúa como el principal interlocutor entre el Patrocinador y el Investigador(a) Principal.

16.7.2 Constatar que el Investigador(a) Principal es un profesional de la salud titulado, con formación académica comprobable y experiencia probada en la materia que se pretenda investigar.

16.7.3 Constatar que el Investigador(a) Principal cuenta con los recursos para la ejecución de todas las fases de un estudio clínico, incluyendo los servicios auxiliares de diagnóstico, infraestructura, equipamiento, materiales, insumos y personal adecuado.

16.7.4 Constatar que acorde al Protocolo de Investigación autorizado, el producto en investigación cumple con:

- a. El tiempo de almacenamiento en cuarentena señalado por el Patrocinador;
- b. Las condiciones de conservación indicadas por el fabricante y que los suministros son suficientes durante el estudio clínico;
- c. El esquema de administración, aplicación o uso;
- d. El control y proceso documentado para la recepción, manejo y devolución, y
- e. Los requisitos legales vigentes y con los procedimientos indicados por el Patrocinador para el destino final.

16.7.5 Constatar que el Investigador(a) Principal conduce el estudio clínico con base en el Protocolo de Investigación y las enmiendas autorizados.

16.7.6 Constatar que el Consentimiento Informado, autorizado y vigente es obtenido previa participación de cada sujeto de investigación en el estudio clínico.

16.7.7 Garantizar que el Investigador(a) Principal recibe el Manual del Investigador o su equivalente actualizado, incluyendo los Documentos y todos los suministros necesarios, para que ejecute el estudio clínico en apego con las Buenas Prácticas Clínicas y a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.

16.7.8 Garantizar que el Investigador(a) Principal y el equipo de investigación están debidamente informados acerca del Protocolo de Investigación autorizado.

16.7.9 Constatar que el Investigador(a) Principal y el equipo de investigación, realizan las tareas o actividades conforme al registro del formato de delegación de tareas.

16.7.10 Constatar que el Investigador(a) Principal recluta solamente a sujetos de investigación que cumplen los criterios de selección.

16.7.11 Notificar al Patrocinador la tasa de reclutamiento de los sujetos de investigación.

16.7.12 Constatar que los Documentos fuente y los demás registros del estudio clínico son precisos, completos, actualizados y están correctamente archivados.

16.7.13 Constatar que el Investigador(a) Principal realiza todos los Informes y notificaciones, que estos documentos son exactos, completos, legibles, están dentro del plazo de tiempo estipulado, están fechados e identifican al estudio clínico.

16.7.14 Constatar que en el FRC:

- a. Los registros son exactos y concuerdan con los datos fuente registrados en los Documentos fuente;
- b. Cualquier modificación del tratamiento o uso de un producto de investigación, se documenta para cada uno de los sujetos de investigación, acorde a lo descrito en el Protocolo de Investigación autorizado y las enmiendas correspondientes;
- c. Los eventos adversos o incidentes, tratamientos concomitantes y enfermedades concurrentes se registran de acuerdo con el Protocolo de Investigación autorizado;
- d. Se registran las visitas a las que no acuden los sujetos de investigación, así como las pruebas y procedimientos que no se realicen;
- e. Se registran todos los casos en los que los sujetos de investigación se retiren o abandonen el estudio clínico, y
- f. Se han hecho las correcciones, adiciones o supresiones apropiadas, indicando la fecha, la argumentación del cambio e iniciales de quien realiza los cambios.

16.7.15 Informar al Investigador(a) Principal de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del FRC.

16.7.16 Determinar y reportar al Patrocinador, si se han llevado a cabo las actividades en materia de farmacovigilancia y tecnovigilancia, en cumplimiento a las disposiciones de las Normas Oficiales Mexicanas señaladas en los incisos 2.10 y 2.11 de este Proyecto de Norma

16.7.17 Constatar que el Investigador(a) Principal mantiene bajo resguardo los Documentos esenciales de acuerdo con las especificaciones del Patrocinador.

16.7.18 Comunicar al Investigador(a) Principal cualquier desviación del Protocolo de Investigación autorizado, no conformidades del sistema de Gestión de la Calidad o incumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.

16.7.19 El Monitor Clínico debe cumplir con los procedimientos descritos en el Plan de Monitoreo desarrollado por el Patrocinador.

16.7.20 Informe de Monitoreo Clínico

16.7.20.1 El Monitor Clínico debe presentar un Informe escrito al Patrocinador después de cada visita a la Institución o Establecimiento de Investigación o después de cada comunicación con el Investigador(a) Principal, relacionada con el estudio clínico.

16.7.20.2 Los Informes de Monitoreo Clínico deben incluir la fecha, el nombre de la Institución o Establecimiento de Investigación, el nombre del Monitor Clínico y el nombre del Investigador(a) Principal o miembro del equipo de investigación.

16.7.20.3 Los Informes de Monitoreo Clínico deben incluir un resumen de los aspectos revisados por el Monitor Clínico y sus comentarios referentes a todos los hallazgos, desviaciones o deficiencias relevantes, así como las conclusiones o acciones recomendadas y las acciones implementadas con el fin de garantizar el cumplimiento del Protocolo de Investigación autorizado. En caso de contar con visitas de monitoreo subsecuentes, dicho Informe debe contar con el registro de la fecha de próxima visita.

16.7.20.4 La revisión y seguimiento de los Informes de Monitoreo Clínico deben estar documentados en la Institución o Establecimiento de Investigación y por el Patrocinador.

17. Auditoría

17.1 El Patrocinador debe realizar Auditorías, como parte de las actividades de aseguramiento de la calidad. El propósito de una Auditoría implementada por el Patrocinador, es evaluar la realización de un estudio clínico en cumplimiento del Protocolo de Investigación autorizado, los PNO, el uso de los recursos utilizados, las Buenas Prácticas Clínicas y las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud. La Auditoría debe ser independiente y ajena del Monitoreo Clínico o de las funciones de control de calidad.

17.2 Para realizar Auditorías, el Patrocinador debe nombrar personas que sean independientes del sistema y del estudio clínico. Debe asegurarse de que los auditores son profesionales con título legalmente expedido y registrado ante las autoridades competentes y debidamente calificados por su formación y experiencia para realizar Auditorías. La calificación de un auditor debe estar documentada.

17.3 El Patrocinador debe asegurarse que las Auditorías del sistema y del estudio clínico se realizan de acuerdo con los procedimientos escritos que describan qué y cómo auditar, la frecuencia de las Auditorías; así como la forma y contenido de los Informes de las mismas.

17.4 El plan y los procedimientos para la Auditoría de un estudio clínico deben establecerse en función de la importancia de los datos a presentar ante la Autoridad Reguladora, el número de sujetos, el tipo y la complejidad del estudio clínico, el nivel de riesgos para los sujetos de investigación y cualquier problema que se identifique.

17.5 Las observaciones y hallazgos del auditor deben estar documentados.

17.6 Para preservar la independencia y el valor de las Auditorías, la Autoridad Reguladora puede solicitar el acceso a un Informe de Auditoría de un estudio clínico, solamente cuando exista evidencia de un serio incumplimiento de las Buenas Prácticas

Clínicas o durante el curso de una demanda legal.

18. Indemnización del Sujeto de Investigación

18.1 El Patrocinador debe contar con políticas y procedimientos que describan el proceso de la indemnización a la que legalmente tiene derecho el sujeto de investigación, en caso de lesiones relacionadas con la ejecución del estudio clínico, debiendo cumplir con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 2.4 de este Proyecto de Norma.

19. De la Institución o Establecimiento de Investigación

19.1 La Institución o Establecimiento de Investigación debe contar con la documentación legal para su funcionamiento, acorde a las actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas, de rehabilitación o investigación que realicen.

19.2 La Institución o Establecimiento de Investigación debe contar con un Responsable Sanitario.

19.3 La Institución o Establecimiento de Investigación debe contar con la infraestructura y equipamiento necesarios acorde a las actividades y procedimientos que describa el Protocolo de Investigación autorizado. Estos espacios deben ser funcionales y cumplir con las disposiciones aplicables.

19.4 El área de evaluación clínica de los sujetos en investigación, además de contar con el equipamiento para ejecutar las pruebas que describa el Protocolo de Investigación autorizado, debe cumplir con las disposiciones señaladas en las Normas Oficiales Mexicanas referidas en los incisos 2.2 y 2.5 de este Proyecto de Norma.

19.5 El resguardo documental debe ser en un área independiente de donde se realicen otras actividades de la Institución o Establecimiento de la Investigación y contar con un acceso controlado y restringido acorde a la delegación de tareas que indique el Investigador(a) Principal. Dicha área debe contar con medidas de seguridad para evitar la destrucción prematura de los Documentos.

19.6 El resguardo del Producto en Investigación debe ser en un área independiente y exclusiva, con acceso controlado y permitido únicamente para el miembro del equipo de investigación asignado conforme al formato de delegación de tareas. Debe contar con la infraestructura, equipamiento e instrumentos de monitoreo necesarios y exclusivos para mantener las condiciones de conservación de los Productos en Investigación, descritas en el Protocolo de Investigación autorizado.

19.7 El área de laboratorio clínico debe contar con la infraestructura, equipamiento e insumos necesarios para realizar la toma de muestras biológicas y la fase de procesamiento según lo especificado en el Protocolo de Investigación autorizado, debe cumplir con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 2.3 de este Proyecto de Norma y con los requisitos de bioseguridad inherentes.

19.8 En caso de que el Protocolo de Investigación autorizado especifique que las muestras biológicas serán procesadas en sus fases analítica y post-analítica en un laboratorio central fuera del territorio nacional, debe contar con el Permiso de salida del Territorio Nacional de células y tejidos incluyendo sangre sus componentes y derivados, así como otros productos de seres humanos; además de cumplir con las medidas de bioseguridad que exige el manejo de estas.

19.9 En caso de que el Protocolo de Investigación autorizado especifique internamiento a territorio nacional de muestras biológicas, debe contar con el Permiso de internación del Territorio Nacional de células y tejidos incluyendo sangre sus componentes y derivados, así como otros productos de seres humanos además de cumplir con las medidas de bioseguridad que exige el manejo de estas.

19.10 El resguardo de las muestras biológicas, debe ser en un área independiente y exclusiva con acceso controlado y permitido únicamente para el miembro del equipo de investigación asignado conforme al formato de delegación de tareas. Debe contar con la infraestructura, equipamiento e instrumentos de monitoreo necesarios y exclusivos para mantener las condiciones de conservación de las muestras biológicas, descritas en el Protocolo de Investigación autorizado.

19.11 Todos los equipos e instrumentos involucrados en el estudio clínico, deben estar calificados y calibrados por organismos acreditados para este efecto, además de contar con un certificado de calibración vigente. Deben estar incluidos en un inventario y cumplir con un programa de mantenimiento preventivo, mismo que debe ejecutarse conforme a las especificaciones del fabricante.

19.12 Los instrumentos de monitoreo de las condiciones ambientales de conservación deben estar ubicados de acuerdo al mapeo de temperatura de las áreas de resguardo del Producto en Investigación y de muestras biológicas.

19.13 Debe contar con un sistema de suministro energético ininterrumpido para garantizar el funcionamiento continuo de los equipos en las áreas de conservación y almacenamiento de Productos en Investigación y de muestras biológicas. El nivel tecnológico y condiciones de funcionalidad cumplirán con las normas ambientales correspondientes.

19.14 En caso de que el sujeto de investigación presente una urgencia médica durante la intervención de la investigación, se debe contar con la disponibilidad de recursos humanos y de infraestructura, propios o subrogados, para hacer frente a una contingencia médica.

19.15 En el caso de que la Institución o Establecimiento de Investigación cuente con un área para la atención de urgencias, la infraestructura y equipamiento deben cumplir con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 2.5. Dicha área debe estar equipada con un carro rojo o de paro cardiopulmonar con insumos y medicamentos con fecha de caducidad vigente y acorde al riesgo asociado al Protocolo de Investigación autorizado, además de estar equipado con monitor de signos vitales y desfibrilador funcionales.

19.16 Las áreas de almacenamiento temporal de residuos peligrosos que se generen en el la Institución o Establecimiento de Investigación cumplirán con las disposiciones señaladas en la Norma Oficial Mexicana referida en el inciso 2.8.

20. Concordancia con Normas Internacionales y Mexicanas

20.1 ICH E6 (R2). Guía para las Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano.

21. Bibliografía

21.1 Arias, Tomás D, Tapia José León Glosario de Medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso (1999) ISBN: 92-75-32305-4.

21.2 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

21.3 CIOMS Cumulative glossary with a focus on pharmacovigilance. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2022. Doi: 10.56759/ocef1297

21.4 Código de Nuremberg Normas éticas sobre experimentación en seres humanos, 20 de agosto de 1947. [en línea] https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/2.INTL_Cod_Nuremberg.pdf [Consulta: Noviembre 2023].

21.5 Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. 2016 . Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos. 2016. [en línea] https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf [Consulta: Noviembre 2023].

21.6 Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleja-Jeric K et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. Ann Intern Med. 2013;158:200-7.

21.7 De Lourdes Levy, M., Larcher, V., Kurz, R. et al. Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 162, 629-633 (2003). [en línea] <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1193-z> [Consulta: Noviembre 2023].

21.8 Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki. Principios éticos para la investigación médica con seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002 Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. [en línea] <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> [Consulta: Noviembre 2023].

21.9 Declaración de las Naciones Unidas sobre los derechos de los pueblos indígenas. [en línea] <https://www.cndh.org.mx/sites/all/doc/cartillas/2015-2016/13-declaracion-pueblos-indigenas.pdf> [Consulta: Noviembre 2023].

21.10 Declaración de Taipei - WMA - The World Medical Association. 2016. [en línea] <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-taipei/> (Consulta: Noviembre de 2023).

21.11 Ética de la Investigación, Integridad Científica David R. Koepsell Manuel H Ruiz de Chávez Primera edición, 2015 ISBN: 978-607-460-506-8

21.12 European Commission EUR 24452. European Textbook on Ethics in Research Luxembourg: Publications Office of the European Union 2010. ISBN 978-92-79-17543-5.

21.13 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

21.14 Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Trial Sponsors Establishment and Operation of Clinical Trial Data Monitoring Committees. [en línea] <https://www.fda.gov/media/75398/download> [Consulta: Noviembre 2023].

21.15 Fukuda, Y., Fukuda, K. Parents' attitudes towards and perceptions of involving minors in medical research from the Japanese perspective. BMC Med Ethics 19, 91 (2018). [en línea] <https://doi.org/10.1186/s12910-018-0330-1> [Consulta: Noviembre 2023].

21.16 Gates A, Caldwell P, Curtis S, Dans L, Fernandez RM, Hartling L, et al. Reporting of data monitoring committees and adverse events in pediatric trials: a descriptive analysis. BMJ. 2019 [acceso: 27/04/2019];3:[aprox. 8 p.]. [en línea] <https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/bmjpo/3/1/e000426.full.pdf> [Consulta: Noviembre 2023].

21.17 Guía ICH E6 (R2) Buenas Prácticas Clínicas del Consejo Internacional para la Armonización de Requerimientos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano. [en línea] https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf [Consulta: Noviembre 2023].

21.18 Informe Belmont. 18 de abril de 1979. Oficina del Secretario Principios Éticos y Directrices para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Reporte de la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Comportamiento. [en línea] https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10._INTL_Informe_Belmont.pdf [Consulta: Noviembre 2023].

21.19 Iniesta Sáez, Juan; Di Pietro, Maria Luisa. La Investigación Clínica Sin Beneficio Directo En Niños Y El Estándar Del Mejor Interés Cuadernos de Bioética, vol. XXVII, núm. 2, mayo-agosto, 2016, pp. 125-137 Asociación Española de Bioética y Ética Médica Madrid, España.

21.20 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) ISBN 92 9036 075 5.

21.21 Investigación clínica de productos sanitarios para humanos Buenas prácticas clínicas (ISO 14155:2020) UNE-EN ISO 14155 septiembre 2021.

21.22 Khabour, O. F., Alomari, M. A., & Al-sheyab, N. A. (2017). Parental Perceptions About Informed Consent/Assent in Pediatric Research in Jordan. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics: An International Journal*, 12(4), 261-268. [en línea] <https://www.jstor.org/stable/90013625> [Consulta: Noviembre 2023].

21.23 Kuther, T. L., & Posada, M. (2004). Children and Adolescents' Capacity to Provide Informed Consent for Participation in Research. In S. P. Shohov (Ed.), *Advances in psychology research*, Vol. 32, pp. 165-173). Nova Science Publishers.

21.24 Martínez Bullé Goyri, Víctor Manuel Consentimiento informado: fundamentos y problemas de su aplicación práctica. (2017) ISBN: 978-607-02-9526-3.

21.25 Nielsen HK, DeChiaro S and Goldman B (2021) Evaluation of Consistency of Treatment Response Across Regions-the LEADER Trial in Relation to the ICH E17 Guideline. *Front. Med.* 8:662775. Doi: 10.3389/fmed.2021.662775.

21.26 Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas, 2005. [en línea] https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1588:2009-grupo-trabajo-buenas-practicas-clinicas&Itemid=0&showall=1&lang=es#gsc.tab=0 [Consulta: Noviembre 2023].

21.27 Organización Panamericana de la Salud. Estudios de caso sobre ética de la investigación internacional en salud. Washington, DC: OPS, 2014. Organización Mundial de la Salud. ISBN 978-92-75-31819-5.

21.28 Perú. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Decreto Supremo 021-2017-SA Reglamento de Ensayos Clínicos, 2018. ISBN: 978-612-310-118-3. [en línea] https://ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/images/Reglamento_de_EC.pdf [Consulta: Noviembre 2023].

21.29 Qureshi, R., Gough, A. & Loudon, K. The SPIRIT Checklist-lessons from the experience of SPIRIT protocol editors. *Trials* 23, 359 (2022). [en línea] <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06316-7> [Consulta: Noviembre 2023].

21.30 República de Colombia. Ministerio de Salud. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 (Octubre 4). Por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. [en línea] <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF> [Consulta: Noviembre 2023].

21.31 República de Colombia. Ministerio De La Protección Social. Resolución 002378 DE 2008 (Junio 25). Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. [en línea] en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=31169&dt=S> [Consulta: Noviembre 2023].

21.32 Research, I. S. F. P. A. O. (2011). *Costo, calidad y resultados de cuidados para la salud: libro de términos ISPOR*. ISBN: 978-607-9024-09-3.

21.33 Soll D, Guraiib MM, Rollins NC, Reis AA. Improving assent in health research: a rapid systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2020 May 13;20(1):114. Doi: 10.1186/s12874-020-01000-3. PMID: 32404063; PMCID: PMC7222594.

21.34 Vicente-Herrero MT, Terradillos García MJ, Aguado Benedí MJ, Capdevila García L, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Aguilar Jiménez E. Incapacidad y Discapacidad. Diferencias conceptuales y legislativas. Disponible en: <http://www.aeemt.com/> (consultado el de de 2016)

22. Vigilancia

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y a los gobiernos de las entidades federativas en sus respectivos ámbitos de competencia.

23. Evaluación de la conformidad

La evaluación de la conformidad podrá ser solicitada por el representante legal o la persona que tenga facultades para ello, ante la autoridad competente o las personas acreditadas y aprobadas para tales efectos.

24. Vigencia

La presente Norma entrará en vigor a los 180 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Ciudad de México a 27 de marzo de 2024.- El Comisionado Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Alejandro Ernesto Svarch Pérez**.- Rúbrica.

25. Apéndice A (Normativo). Documentos Esenciales

Los Documentos esenciales son aquellos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un estudio clínico y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del Investigador(a) Principal, Patrocinador y Monitor Clínico con las Buenas Prácticas Clínicas.

El Patrocinador y el Investigador(a) Principal deben tener un registro de la ubicación de sus Documentos esenciales, incluyendo los Documentos fuente, independientemente del medio (físico o electrónico) que se utilice.

Todos los documentos referenciados en esta Norma, deben estar disponibles para ser auditados por el Patrocinador y verificados por la Autoridad Reguladora.

Cada documento debe estar resguardado como a continuación se señala. Se podrá combinar algunos de estos documentos, siempre que los elementos individuales sean fácilmente identificables.

DOCUMENTO		PROPÓSITO	LOCALIZACIÓN	
			INVESTIGADOR INSTITUCIÓN O ESTABLECIMIENTO DE SALUD	PATROCINADOR
A	Manual del Investigador(a) y sus actualizaciones.	Documentar que el Investigador(a) Principal ha sido capacitado en la información científica relevante y actualizada referente al Producto en Investigación.	X	X
B	Protocolo de Investigación Enmiendas Formato de Reporte de Caso	Documentar el acuerdo entre el investigador(a) y Patrocinador.	X	X
C	Información proporcionada al sujeto del estudio clínico: Consentimiento Informado y sus actualizaciones.	Documentar el FCI.	X	X
	Toda información escrita y sus actualizaciones.	Documentar el proceso de entrega de información del sujeto.	X	X
	Publicidad para el reclutamiento y sus actualizaciones.	Documentar que las medidas de reclutamiento son apropiadas, han sido autorizadas y no son coercitivas.	X	
D	Aspectos financieros del estudio clínico.	Documentar el acuerdo financiero para el estudio clínico, entre el Patrocinador-investigador(a) / Institución o Establecimiento de salud.	X	X
E	Póliza de seguro	Documentar los aspectos financieros para la indemnización del sujeto en investigación.	X	X
F	Contrato Investigador(a) / centro de investigación y Patrocinador.	Documentar los convenios o contratos	X	X
	Contrato Investigador(a) / centro de investigación y CRO.		X	
	Contrato Patrocinador y CRO.			X
G	Registros de los Comités ante la Secretaría de Salud.	Garantizar que su integración cumple con las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.	X	X
H	Dictamen de los Comités.	Garantizar que el Protocolo de Investigación y sus enmiendas han sido dictaminadas por los Comités.	X	X
I	Autorización del Protocolo de Investigación y sus Enmiendas por la Autoridad Reguladora.	Documentar que se ha obtenido la autorización apropiada de acuerdo a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.	X	X
J	Acreditaciones académicas del Investigador(a) Principal y equipo de la investigación.	Documentar las calificaciones e idoneidad para realizar el estudio clínico y/o el seguimiento clínico de los sujetos en investigación.	X	X
K	PNO para la ejecución del Protocolo en investigación y sus actualizaciones.	Garantizar que se cumplen con los parámetros descritos en el Protocolo de Investigación.	X	X

L	Formato de delegación de tareas.	Documentar que el investigador(a) ha capacitado al equipo de investigación y se guardan los aspectos de confidencialidad del protocolo y cada uno de sus procesos durante el estudio clínico.	X	
M	Registros de selección de sujetos en investigación.	Documentar el proceso de reclutamiento de sujetos se ha realizado con base en las BPC.	X	
N	Registro de inclusión de sujetos en investigación.	Documentar la inclusión cronológica de sujetos de investigación, acorde al número asignado en el estudio clínico y en cumplimiento a los criterios de inclusión.	X	
Ñ	Consentimientos informados firmados.	Documentar el proceso de obtención de autorización de acuerdo a la BPC y en cumplimiento a los requisitos legislativos	X	
O	Lista de códigos de identificación de sujetos.	Documentar que el investigador(a) / centro de investigación cumple con las condiciones de confidencialidad de los sujetos asignados	X	
P	Lista maestra de aleatorización.	Documentar el método de aleatorización de la población en estudio clínico.		X
Q	Procedimiento de decodificación de los estudios clínicos enmascarados.	Documentar la apertura de la identidad del Producto en Investigación sin romper el cegamiento para los restantes tratamientos de los sujetos de investigación.	X	X
R	Registros de entrada y salida de los Productos en Investigación.	Documentar que la trazabilidad de los productos en investigación se ha realizado en condiciones seguras y es utilizado de acuerdo con el Protocolo de Investigación autorizado.	X	X
S	Certificado de análisis de los Productos en Investigación.	Documentar la identidad, pureza y dosis de los Productos en Investigación que serán usados en el estudio clínico.	X	X
T	Manifiestos de entrega para destrucción de Productos en Investigación entregados por el Instituto o Establecimiento de Investigación.	Documentar el manejo seguro de los Productos en Investigación en correspondencia con la contabilidad de los productos utilizados.	X	
U	Registro de obtención, procesamiento y envío de muestras biológicas.	Documentar que la trazabilidad de muestras biológicas en condiciones de bioseguridad adecuadas y en cumplimiento a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.	X	X
V	Documentos fuente	Documentar la existencia del sujeto y la integridad de los datos recogidos en el estudio clínico. Incluir los documentos originales relacionados con el estudio clínico, el tratamiento no médico y la historia clínica del sujeto.	X	
W	Formato de Reporte de Caso.	Documentar la confirmación de los datos registrados.	X (copia)	X (original)

X	Documentación de las correcciones en los FRC.	Documentar todos los cambios adiciones o correcciones hechas en el FRC de los datos inicialmente registrados.	X (copia)	X (original)
Y	Notificación de los Eventos Adversos e Incidentes del Investigador(a) Principal al Patrocinador.	Cumplir con las acciones de control de seguridad para los sujetos en investigación.	X	X
Z	Notificación de los Eventos Adversos e Incidentes del Patrocinador a la Autoridad Reguladora.	Dar cumplimiento al Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.	X	X
AA	Informes de investigación, intermedios o anuales.	Dar cumplimiento a las disposiciones aplicables en materia de investigación para la salud.	X	X
AB	Informe previo de Monitoreo Clínico.	Documentar que el centro es adecuado para la ejecución del estudio clínico		X
AC	Informe inicial y durante el Monitoreo Clínico.	Documentar que los procedimientos del estudio clínico fueron revisados con el Investigador(a) Principal y el equipo de investigación.	X	X
AD	Informe final de Monitoreo Clínico.	Documentar que se han completado todas las actividades requeridas para el cierre del estudio clínico y que las copias de los documentos esenciales están guardadas en los archivos apropiados.		X
AE	Informes de Auditoría	Documentar el proceso de vigilancia que realiza el Patrocinador para el cumplimiento del protocolo.		X
AF	Comunicaciones relevantes diferentes a las visitas a los establecimientos de investigación	Documentar cualquier acuerdo o discusión relevante referente a la gestión, las desviaciones del protocolo, la realización del estudio clínico, notificación de Eventos Adversos e Incidentes.	X	X
AG	Informe final del investigador(a) al Comité de Ética en Investigación y a la Autoridad Reguladora.	Documentar la finalización del estudio clínico.	X	
AH	Informe final del estudio clínico.	Documentar los resultados e interpretaciones del estudio clínico	X	X