

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL

ACUERDO por el que se reforma el similar que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, publicado el 19 de septiembre de 2017.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- GOBIERNO DE MÉXICO.- Consejo de Salubridad General.

El Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, con fundamento en los artículos 3o. fracción XXII, 13, apartado A, fracción II, 15, 17 fracciones IV y IX, 17 bis fracciones II, IV y XIII, 17 bis 2, 368 y 376 de la Ley General de Salud; 2o., fracción XIV, 72, 73, 167, fracción V y 190 bis 1, fracción III del Reglamento de Insumos para la Salud; 6, 9, fracciones II y XXIV, 10, fracción VIII y 11, fracciones XVII y XVIII del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General; 3, fracción I, inciso b, 5 y 10 fracciones VIII, X, XV y XXV del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

CONSIDERANDO

Que el Consejo de Salubridad General y la Secretaría de Salud, de conformidad con el artículo 73 del Reglamento de Insumos para la Salud, determinarán las pruebas de intercambiabilidad que deberán aplicarse de acuerdo a la normatividad correspondiente, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación;

Que el 19 de septiembre de 2017, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, el cual fue adicionado mediante acuerdos publicados en el mismo órgano oficial de difusión, el 14 de junio de 2018 y el 30 de diciembre de 2019;

Que es necesario armonizar los criterios de aceptación de intercambiabilidad de la Guía para la Evaluación de la Intercambiabilidad de Medicamentos que Contienen Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico y Dosis Crítica, con los aceptados internacionalmente para fármacos de estrecho margen terapéutico y disminuir la posibilidad de falla a un tratamiento;

Que, en virtud de las anteriores consideraciones, en la Primera Sesión Ordinaria celebrada el día 25 de mayo de 2023, el pleno del Consejo de Salubridad General, acordó publicar en el Diario Oficial de la Federación el siguiente

ACUERDO

Artículo Primero. ...

Artículo Segundo. Se establece la Guía de Estudios de Bioequivalencia de Medicamentos que Contienen Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico, la cual será difundida en el portal del Consejo de Salubridad General, a través del sitio web www.csg.gob.mx.

TRANSITORIOS

Primero. El presente Acuerdo en vigor al día siguiente de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Segundo. Se deroga la Guía para la Evaluación de la Intercambiabilidad de Medicamentos que Contienen Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico y Dosis Crítica, emitida en septiembre de 2016.

Dado en la Ciudad de México, a 25 de mayo de 2023.- El Secretario del Consejo de Salubridad General, **Marcos Cantero Cortés**.- Rúbrica.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, **Alejandro Ernesto Svarch Pérez**.- Rúbrica.

GUÍA DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO

CONTENIDO

1. OBJETIVO
2. ALCANCE

3. LINEAMIENTOS REGULATORIOS
4. DEFINICIONES
5. INTRODUCCIÓN
6. REQUERIMIENTOS PARA EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA
 - 6.1. Prueba de intercambiabilidad
 - 6.1.1. Cumplir con el Protocolo Clínico para las Pruebas de Bioequivalencia con apego a las Buenas Prácticas Clínicas y esta guía.
 - 6.1.2. Conducción del Estudio Clínico con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Normas Oficiales Mexicanas, las BPC (ICH E6 R2) y demás disposiciones jurídicas aplicables.
 - 6.1.3. Informe final conforme a lo establecido al apéndice normativo B de la NOM-177-SSA1 vigente.
 - 6.2. Requisitos relevantes a considerar para la realización de los estudios de Bioequivalencia de medicamentos que contienen fármacos de Estrecho Margen Terapéutico
 - 6.2.1. Diseño del estudio.
 - 6.2.2. Criterios de intercambiabilidad.
 - 6.3. Exención de la prueba de Bioequivalencia para otras concentraciones
7. Listado de Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico
8. BIBLIOGRAFÍA

1. OBJETIVO

Establecer los criterios para la realización de los estudios de bioequivalencia de medicamentos de fabricación nacional o en el extranjero que contienen fármacos de Estrecho Margen Terapéutico (EMT), para la obtención del registro sanitario en México.

2. ALCANCE

Aplica a los Terceros Autorizados a que se refiere el artículo 2, fracción XVIII del Reglamento de Insumos para la Salud, en territorio nacional que llevan a cabo las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de EMT, así como para aquellos estudios realizados en otro país para demostrar la intercambiabilidad de medicamentos que contienen fármacos de EMT.

3. LINEAMIENTOS REGULATORIOS

Los Terceros Autorizados que realicen las pruebas para demostrar la bioequivalencia de medicamentos que contienen fármacos de EMT, así como los estudios realizados en el extranjero deben demostrar la bioequivalencia de medicamentos que contienen fármacos de EMT y cumplir con lo dispuesto en la Ley General de Salud; el Reglamento de Insumos para la Salud; el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; la 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 las 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, vigente o, en su caso, la que la sustituya; la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización E6 (R2) (Guía BPC; ICH E6 R2) y el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de septiembre de 2017 y reformado el 14 de junio de 2018 y 30 de diciembre de 2019 y demás disposiciones aplicables.

Las pruebas de intercambiabilidad que se realicen en humanos, se podrán llevar a cabo en sujetos sanos o en pacientes, conforme a las características de los fármacos a evaluar con base en lo establecido por la Secretaría de Salud.

El Investigador Principal, el Tercero Autorizado y los centros que realicen pruebas de bioequivalencia, sea en México o en el extranjero, de medicamentos que contienen fármacos de EMT, deben contar con todos los recursos humanos, materiales y de infraestructura necesarios para el manejo de posibles eventos adversos

relacionados al fármaco y asegurar que el equipo de trabajo está capacitado y cuenta con la experiencia para su participación en estos estudios.

El medicamento de referencia deberá ser el indicado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. En el caso de estudios realizados en el extranjero, el medicamento de referencia deberá cumplir con lo indicado en la NOM-177-SSA1-2013 referida vigente o, en su caso, la que la sustituya.

En todos los casos debe prevalecer el bienestar del sujeto en investigación antes, durante y después del estudio. Los estudios deben cumplir con el marco internacional en materia de ética en investigación y la legislación nacional que establece que los establecimientos de atención médica que lleven a cabo actividades de investigación en seres humanos, deben contar un Comité de Ética en Investigación que será responsable de evaluar y dictaminar los protocolos de investigación en seres humanos, formulando las recomendaciones de carácter ético que correspondan, así como de elaborar lineamientos y guías éticas institucionales para la investigación en salud, debiendo dar seguimiento a sus recomendaciones, así como que dichos Comités se sujetarán a los criterios que establezca la Comisión Nacional de Bioética y la autorización de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Es responsabilidad de los Comités la aprobación previa del protocolo clínico, consentimiento informado y demás documentos inherentes al estudio, así como el seguimiento de la conducción hasta la finalización del ensayo clínico.

Los responsables de la gestión de la calidad deben ser independientes de los procesos de la operación clínica y analítica.

Los métodos de análisis para la cuantificación del fármaco de interés deben cumplir con las características de desempeño y podrán actualizarse tomando en consideración el tipo de técnica, el avance tecnológico y la actualización que de dichas características se prevea en la bibliografía científica reconocida internacionalmente. La evaluación de la conformidad en la realización de las pruebas de Bioequivalencia corresponde a la Secretaría de Salud a través de la COFEPRIS.

4. DEFINICIONES

4.1. Bioequivalencia, a la relación entre dos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuando al ser administrados bajo condiciones similares, producen biodisponibilidades semejantes.

4.2. Buenas Prácticas Clínicas, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a regir los estudios clínicos de suerte que su diseño, ejecución y el correspondiente informe sobre las actividades realizadas, ofrezcan garantía pública que los datos son confiables y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos han sido debidamente protegidos.

4.3. Exención, término utilizado para eximir de un estudio de bioequivalencia a las concentraciones más bajas de un medicamento de prueba que demostró ser intercambiable con el medicamento de referencia, empleando un estudio comparativo de perfil de disolución.

4.4. Medicamento de prueba, al medicamento proveniente de un lote de producción o de un tamaño no menor al 10% del mismo cuando éste sea mayor a 100 000 unidades, manteniendo el equipo y el proceso de manufactura, que se fabrique conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, y que cumpla con los estándares de calidad oficiales establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

4.5. Medicamento de referencia, al medicamento indicado por la Secretaría como tal, que cuenta con el registro de dicha dependencia, que se encuentra disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en las Normas.

4.6. Fármacos de estrecho margen terapéutico (EMT), son aquellos en los que pequeñas diferencias en la dosis o en la concentración sanguínea, pueden provocar fallas terapéuticas graves y/o reacciones adversas al medicamento que ponen en peligro la vida o dan como resultado una discapacidad o incapacidad persistente o significativa.

4.7. Perfil de disolución, a la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.

4.8. Sujeto de investigación, al sujeto sano o paciente de investigación que haya expresado libremente y por escrito su consentimiento informado para participar en el estudio.

4.9. Tercero Autorizado, a la persona autorizada por la Secretaría de Salud para realizar con probidad, imparcialidad y de manera calificada actividades en apoyo al control sanitario, así como la evaluación técnica de actividades, establecimientos, procedimientos y servicios en el territorio nacional o en el extranjero, así como proporcionar información y realizar estudios respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría de Salud o en las disposiciones jurídicas aplicables, cuyos informes técnicos podrán auxiliar a la autoridad sanitaria.

5. INTRODUCCIÓN

Los fármacos de EMT deberán sujetarse a una prueba de bioequivalencia, de conformidad con los criterios que se establecen en el Acuerdo que determina el tipo de prueba para demostrar intercambiabilidad de medicamentos genéricos y se definen los criterios que deberán aplicárseles, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de septiembre de 2017 y reformado el 14 de junio de 2018 y 30 de diciembre de 2019, o en su caso, el acuerdo que lo sustituya.

6. REQUERIMIENTOS PARA EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA

6.1. Prueba de intercambiabilidad

6.1.1. Cumplir con el Protocolo Clínico para las Pruebas de Bioequivalencia con apego a las Buenas Prácticas Clínicas y esta guía.

6.1.2. Conducción del Estudio Clínico con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Normas Oficiales Mexicanas, las BPC (ICH E6 R2) y demás disposiciones jurídicas aplicables.

6.1.3. Informe final conforme a lo establecido al apéndice normativo B de la NOM-177-SSA1 vigente.

6.2. Requisitos relevantes a considerar para la realización de los estudios de Bioequivalencia de medicamentos que contienen fármacos de Estrecho Margen Terapéutico

6.2.1. Diseño del estudio

Con la finalidad de garantizar la integridad de los sujetos de investigación y de acuerdo a las propiedades farmacocinéticas de los fármacos de investigación, un diseño cruzado de dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos o un diseño en paralelo, bajo condiciones de ayuno, es suficiente para la demostración de bioequivalencia. El uso de diseños diferentes deberá ser justificado en el protocolo.

6.2.2. Criterios de intercambiabilidad

Con base en la normatividad vigente, los parámetros farmacocinéticos que se emplean para el análisis de la estadística de bioequivalencia son C_{max} y ABC_{0-t} , mediante la construcción de intervalos de confianza clásicos al 90% de la razón de medias geométricas (prueba/referencia), para los datos transformados logarítmicamente.

Para los medicamentos que contienen fármacos de estrecho margen terapéutico, el intervalo de confianza para el ABC_{0-t} deberá encontrarse entre 90.00% y 111.11%. En lo referente a C_{max} su intervalo debe estar incluido entre el 80.00% y 125.00%.

6.3. Exención de la prueba de Bioequivalencia para otras concentraciones

La exención de la prueba de bioequivalencia para otras concentraciones del medicamento de prueba se podrá justificar por medio de un estudio de perfiles de disolución solo si, se presenta evidencia científica que demuestre que el fármaco presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis requerido y presenta proporcionalidad cuali-cuantitativa respecto a la formulación del medicamento que demostró ser bioequivalente.

En caso de que los perfiles de disolución no cumplan con el criterio f2, estas concentraciones deberán evaluarse a través de una prueba de bioequivalencia.

7. Listado de Fármacos de Estrecho Margen Terapéutico

De acuerdo a las consideraciones anteriores, se define la siguiente lista de fármacos de EMT, la cual podrá ser actualizada con base a la evidencia científica disponible al momento de su evaluación.

1. Ácido Valpróico y sus sales
2. Carbamazepina
3. Carbonato de Litio
4. Ciclosporina
5. Digoxina
6. Everolimus
7. Fenitoína
8. Flecainida
9. Levotiroxina
10. Sirolimus
11. Tacrolimus
12. Teofilina

13. Warfarina Sódica**8. Bibliografía**

- Secretaría de Salud. 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 las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Diario Oficial de la Federación. Disponible en https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013.
 - Health Canada. Guidance Document. Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects, H13-9-7-2018. Junio 2018. Disponible en <https://publications.gc.ca/site/eng/9.852795/publication.html>.
 - EMEA Guideline on the Investigation of Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1, Londres, 20 de Enero 2010.
 - Yu LX, Jiang W, Zhang X, Lionberger R, Makhlof F, Schuirmann DJ, Muldowney L, Chen ML, Davit B, Conner D, Woodcock J. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Mar;97(3):286-91. doi: 10.1002/cpt.28.
 - Endrenyi L, Tothfalusi L. Determination of bioequivalence for drugs with narrow therapeutic index: reduction of the regulatory burden. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):676-82. doi: 10.18433/j31k51.
 - Habet S. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. *J Pharm Pharmacol.* 2021 Sep 7;73(10):1285-1291. doi: 10.1093/jpp/rgab102.
 - Tamargo J, Le Heuzey JY, Mabo P. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 May;71(5):549-67. doi: 10.1007/s00228-015-1832-0.
 - Paveliu MS, Bengea S, Paveliu FS. Generic Substitution Issues: Brand-generic Substitution, Generic-generic Substitution, and Generic Substitution of Narrow Therapeutic Index (NTI)/Critical Dose Drugs. *Maedica (Bucur).* 2011 Jan;6(1):52-8.
 - Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: a survey of similarities and differences. *AAPS J.* 2013 Oct;15(4):974-90. doi: 10.1208/s12248-013-9499-x.
 - Le Corre P. Bio-équivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite [Bioequivalence and generics of index drugs with narrow therapeutic margins]. *Presse Med.* 2010 Feb;39(2):169-76. doi: 10.1016/j.lpm.2009.09.017.
 - Jacobs T, De Ridder F, Rusch S, Van Peer A, Molenberghs G, Bijnen L. Including information on the therapeutic window in bioequivalence acceptance. *Pharm Res.* 2008 Nov;25(11):2628-38. doi: 10.1007/s11095-008-9680-6.
-