CAS/ 1 / OR / 1149 /2018
Ciudad de México a 31 de enero de 2018

JUAN CARLOS GALLAGA SOLÓRZANO, en mi carácter de Comisionado de Autorización Sanitaria, con fundamento en los artículos 4° párrafo cuarto de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 2 fracción I, 17, 26 y 39 fracción XXI de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 3, fracciones XXII y XXIII, 13 apartado A, fracción II, 17 bis fracción IV de la Ley General de Salud; el Capítulo Único del Título Séptimo del Reglamento de Insumos para la Salud; 2 apartado C, fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; y 3, fracción VII, y 14 fracciones II y X Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, emito los siguientes:

LINEAMIENTOS QUE ESTABLECEN LOS REQUISITOS PARA EL RECONOCIMIENTO Y SELECCIÓN DE UN MEDICAMENTO DE REFERENCIA

1.0 OBJETIVO

Establecer los requisitos para el reconocimiento y selección del Medicamento de referencia para ser utilizados en pruebas de intercambiabilidad, en territorio nacional.

2.0 DEFINICIONES (GLOSARIO)

Co-marketing. Es un acuerdo entre empresas para registrar y distribuir un mismo medicamento con una denominación distintiva diferente, manufacturado por el mismo fabricante y en las mismas condiciones, manteniendo la misma calidad, eficacia y seguridad en ambos medicamentos.

Molécula Nueva. A la sustancia de origen natural o sintético que es el principio activo de un medicamento, no utilizada previamente en el país, cuya eficacia, seguridad y fines terapéuticos no hayan sido completamente documentados en la literatura científica.

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 por la autoridad sanitaria o por una agencia regulatoria internacional reconocida por la COFEPRIS.

Prórroga de registro. Extensión del plazo otorgado de la vigencia del registro sanitario a solicitud del interesado de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes.

Combinación a dosis fija. La nueva combinación de dosis fija contiene los mismos principios activos en la misma dosis con el mismo régimen de dosificación y la misma indicación establecido en los productos individuales de referencia. El régimen establecido para la combinación "concomitante" debe tener un perfil de seguridad y eficacia bien caracterizado (caso 1).

3.0 INTRODUCCIÓN

Se ve definido en el Art. 2, fracción XIV Bis del Reglamento de Insumos para la Salud, al Medicamento de referencia como 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.

Con base en lo que se establece en la NOM-177-SSA1 vigente en cuanto a la realización de las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, se describe que: para establecer la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al Medicamento de referencia dentro de un intervalo definido, cuya lista se encuentra publicada en la página de la COFEPRIS.

4.0 REQUISITOS QUE DEBEN CUMPLIR LOS MEDICAMENTOS PARA SER INCLUIDOS EN EL LISTADO DE MEDICAMENTOS DE REFERENCIA

4.1 El medicamento que obtuvo su registro sanitario y que se presentó a través del Comité de Moléculas Nuevas, podrá ser reconocido como Medicamento de referencia a consideración de esta Comisión, en caso de contar con patente vigente, se podrá designar como Medicamento de referencia, solo tres años antes del vencimiento de la misma y cumpla con lo siguiente:

- **4.1.1** Contar con registro sanitario vigente emitido por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).
- **4.1.2** Contar con la información de los estudios clínicos que sustenten la seguridad y eficacia del producto o con el oficio de resolución del Comité de Moléculas Nuevas.
- **4.1.3** Presentar carta bajo protesta a decir verdad declarando que el medicamento y sus diferentes concentraciones se comercializan actualmente, la cual deberá ser firmada por el Representante legal.
- **4.1.4** Se proporcione la Información Para Prescribir (IPP) autorizada en formato electrónico no editable.
- **4.1.5** Dar cumplimiento a lo establecido en la NOM-220-SSA1 vigente "Instalación y operación de la farmacovigilancia".

4.2 El medicamento que obtuvo su registro sanitario y que no se presentó ante el Comité de Moléculas Nuevas, se designará de los medicamentos comercializados con registro sanitario más antiguo, aquel que cumpla con los siguientes numerales:

- **4.2.1** Contar con registro sanitario vigente emitido por la COFEPRIS.
- **4.2.2** Presentar la información de los estudios clínicos que sustenten la seguridad y eficacia del producto.
- **4.2.3** Presentar carta bajo protesta a decir verdad declarando que el medicamento y sus diferentes concentraciones se comercializan actualmente, la cual deberá ser firmada por el Representante legal.
- **4.2.4** Se proporcione la Información Para Prescribir (IPP) autorizada en formato electrónico no editable.
- **4.2.5** Dar cumplimiento a lo establecido en la NOM-220-SSA1 vigente "Instalación y operación de la farmacovigilancia".

4.3 Si el Medicamento de referencia ya no existe en el mercado nacional, se designará al medicamento con registro sanitario más antiguo que cumpla con los numerales 4.2.1 al 4.2.5.

5.0 MEDICAMENTOS EN CO-MARKETING

5.1 En el caso de aquellos medicamentos en Co-marketing, se otorgará el reconocimiento a la denominación distintiva que primero haya obtenido el registro sanitario y que haya realizado la presentación ante el Comité de Moléculas Nuevas o más antiguo.

6.0 SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA INTERNACIONAL PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO DE INTERCAMBIABILIDAD

6.1 Podrá ser utilizado un Medicamento de referencia internacional cuando:

6.1.1 El Medicamento no esté incluido en el Listado de Medicamentos de referencia vigente publicado por COFEPRIS.

6.1.2 El Medicamento esté incluido en el Listado de Medicamentos de referencia vigente publicado por COFEPRIS, sin embargo no se encuentre disponible comercialmente en territorio nacional.

6.2 En caso de hacer uso del Medicamento de referencia internacional, solo son considerados los reconocidos por las siguientes agencias sanitarias (ver tabla 1). Se deberá documentar en los casos donde sea factible, el reconocimiento del Medicamento de referencia por la autoridad regulatoria correspondiente.

Tabla 1			
Agencia			**País**
a.	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria	ANVISA	Brasil
b.	European Medicines Agency	EMA	Unión Europea*
c.	Food and Drug Administration	FDA	Estados Unidos
d.	Health Canada	HC	Canadá
e.	Pharmaceutical and Food Safety Bureau	PMDA	Japón
f.	Therapeutic Goods Administration	TGA	Australia
g.	Swiss Agency for Therapeutic Products	SWISSMEDIC	Suiza

* Para consultar la lista de las autoridades competentes en el Área Económica Europea:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000155.jsp&mid=WC0b01ac0580036d63

7.0 OPCIONES DE SELECCIÓN DEL MEDICAMENTO DE REFERENCIA EN EL CASO DE UN NUEVO REGISTRO SANITARIO GENÉRICO

7.1 En el caso de medicamentos cuyas concentraciones del Medicamento de referencia no estén disponibles, se podrá realizar un estudio con dosis equivalente siempre y cuando no exista un riesgo para la salud y la concentración se encuentre contemplada en el Medicamento de referencia.

7.2 En caso de que no exista Medicamento de referencia nacional o internacional y se trate de un nuevo registro sanitario genérico deberá realizar un estudio clínico de eficacia y seguridad.

8.0 CASOS ESPECIALES EN PRÓRROGA DE REGISTRO SANITARIO

Solo cuando no se cuente con el Medicamento de referencia, se podrá considerar lo siguiente:

8.1 Productos en Co-marketing: En el caso de medicamentos que hayan obtenido el registro sanitario a través del Co-marketing, deberán presentar una carta bajo protesta a decir verdad emitida por el titular del registro sanitario, donde notifique que el producto es fabricado en la(s) misma(s) planta(s), con la misma fórmula, métodos, procesos y condiciones de fabricación que el medicamento considerado como Medicamento de referencia.
Esta Comisión se reservará el derecho de revisar el expediente del titular que haya emitido la carta y verificará, de ser el caso, que la información sea idéntica.

8.2 Medicamentos polifármacos fracciones V y VI donde no exista(n) medicamento(s) de referencia nacional o internacional, el solicitante deberá efectuar un estudio de Farmacocinética con el objeto de describir el perfil farmacocinético para cada uno de los fármacos que conforman la formulación. Los resultados obtenidos deben ser comparables con la información descrita en la literatura científica reconocida con la intención de sustentar eficacia y seguridad. La comparabilidad deberá hacerse para cada fármaco de la formulación.

8.3 En el caso de combinaciones de dosis fijas se podrá realizar un estudio de biodisponibilidad comparativa vs la administración de los monofármacos de referencia.

8.4 En el caso de medicamentos cuyas concentraciones del Medicamento de referencia no estén disponibles, se podrán emplear dos escenarios:

8.4.1 Puede realizar un estudio con dosis equivalente siempre y cuando no exista un riesgo para los sujetos de investigación.

8.4.2 Si un estudio con dosis equivalente no es factible, realizar un estudio comparativo con la normalización de los parámetros farmacocinéticos de interés con respecto a las dosis administradas.

Los estudios deberán realizarse con Terceros Autorizados, como se establece en la NOM-177-SSA1 vigente.

Casos no considerados en el presente documento, serán evaluados de manera particular por esta Comisión.

9.0 REQUISITOS A CONSIDERAR PARA CONSERVAR EL RECONOCIMIENTO COMO MEDICAMENTO DE REFERENCIA EN LA PRÓRROGA PARA EL REGISTRO SANITARIO

9.1 Deberá conservar las condiciones del registro al momento de que fue otorgado el reconocimiento como Medicamento de referencia.

9.1.1 En caso de que se realicen modificaciones, que pudieran afectar el perfil de eficacia y seguridad, deberán presentar el estudio de intercambiabilidad con las condiciones anteriores del cambio y apegarse a los lineamientos establecidos por la Secretaría.

Para cualquier consulta relacionada a Medicamentos de referencia el usuario deberá someterla a través de un Escrito Libre EL-94.

TRANSITORIOS

PRIMERO. Los presentes lineamientos entrarán en vigor al día siguiente de la publicación en la página de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

SEGUNDO. Con la entrada en vigor de estos lineamientos dejará de surtir efecto el oficio CAS/1/OR/4/2016.

TERCERO. En caso de que exista cambio de razón social, cesión de derechos o cambios administrativos, una vez que cuente con respuesta de su trámite de modificación, el titular del registro sanitario deberá solicitar la actualización en el listado de medicamentos de referencia al correo medereferencia@cofepris.gob.mx, anexando la documentación de soporte.

CUARTO. Esta Comisión se reservará el derecho de revisar, modificar o cancelar el reconocimiento como Medicamento de referencia en caso de ser necesario.