



**Natán Enríquez Ríos.** Comisionado de Autorización Sanitaria de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 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, 1, 3 fracción XXII, 12, 13 Apartado A fracción IX, 17 Bis, 194 Bis, 195, 222, 376, 376 Bis fracción I, y demás relativos aplicables de la Ley General de Salud, artículos 1, 2 fracciones II, III, XI, XIV, XIV Bis, XVI, XVIII, 72, 73, 167 fracción V, y demás relativos aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud, 3 fracción VII, 14 fracciones II, III y demás relativos aplicables del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y 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, emito lo siguiente.

### CONSIDERANDO

Que todo estudio clínico para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos deberá apegarse a lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, las Buenas Prácticas Clínicas, el Reglamento de Insumos 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”, lo cual deberá quedar debidamente plasmado en el Protocolo de investigación y demás documentos necesarios para su autorización;

Que toda investigación para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos para el empleo como insumos para la salud, deberá contar con autorización de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS);

Que 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, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre de 2013, señala que en el caso de los fármacos de alta variabilidad demostrada o estrecho margen de seguridad, los criterios de aceptación se determinarán de conformidad con las Guías que se encuentran disponibles en el sitio oficial de la COFEPRIS ([www.cofepris.gob.mx](http://www.cofepris.gob.mx)).

Que el artículo 14 del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios establece que corresponde a la Comisión de Autorización Sanitaria expedir, prorrogar o revocar la autorización de proyectos para el empleo de medicamentos, materiales, aparatos, procedimientos o actividades experimentales en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria y las demás que le encomiende el Comisionado Federal, se establecen las siguientes:



## DISPOSICIONES PARA LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA FÁRMACOS ALTAMENTE VARIABLES

La ampliación de los márgenes de bioequivalencia para el caso de fármacos altamente variables podrá emplearse siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- 1) En el caso de fármacos altamente variables que han demostrado científicamente que su variabilidad intrasujeto para Cmax es igual o mayor al 30%.
- 2) Fármacos que no presenten un rango terapéutico estrecho.
- 3) La ampliación de los márgenes de bioequivalencia solo podrá aceptarse para Cmax.
- 4) La ampliación de los márgenes de bioequivalencia para Cmax corresponde a la metodología de la Bioequivalencia promedio escalada a la referencia (RSABE), que se describe a continuación.
  - El diseño del estudio deberá ser cruzado semireplicado o replicado completo.
  - La estimación puntual del cociente de medias geométricas prueba/referencia deberá estar contenida en el margen 80.00-125.00%.
  - Se debe estimar la variabilidad intrasujeto del medicamento de referencia. Es necesario justificar que la variabilidad intrasujeto calculada es una estimación confiable y que no es el resultado de valores atípicos.
  - Si el coeficiente de variación intrasujeto observado en el estudio, para Cmax del medicamento de referencia, es menor al 30%, se deben emplear los márgenes convencionales 80.00-125.00%.
  - La ampliación de los márgenes de bioequivalencia para Cmax se calculará en función de la variabilidad intrasujeto observada en el estudio para el medicamento de referencia, de acuerdo con la siguiente expresión:  $[U, L] = \exp [\pm k \cdot Swr]$ , donde U es el margen inferior de aceptación, L es el límite superior de aceptación, k es la constante regulatoria (0.760) y Swr es la desviación estándar intrasujeto obtenida de los datos transformados logarítmicamente para Cmax del producto de referencia.
  - Los márgenes de aceptación para Cmax se pueden ampliar hasta un máximo de 69.84 – 143.19 %.
  - La posibilidad de ampliar los márgenes de aceptación en función de la alta variabilidad intrasujeto no se aplica al Área Bajo la Curva, en donde el margen de aceptación debe permanecer entre 80.00 y 125.00 %, independientemente de la variabilidad observada.
  - La bioequivalencia se demostrará para Cmax cuando la estimación puntual del cociente de medias geométricas prueba/referencia esté contenida en el margen 80.00-125.00% y el intervalo de confianza de la razón de medias geométricas al 90% de confianza se encuentre dentro de los márgenes previamente calculados.
- 5) El cálculo del tamaño de la muestra deberá justificarse con base en la variabilidad reportada en la literatura y considerar en dicho cálculo el diseño del estudio, los márgenes calculados a partir de la metodología RSABE, error tipo I de 0.05 y error tipo II de 0.1 a 0.2.



- 6) La regulación mexicana, NOM-177-SSA1-2013, establece que se necesitan al menos 12 sujetos de investigación para proporcionar estimaciones válidas en un estudio de bioequivalencia para todos los parámetros principales; por lo que la estimación de la variabilidad intrasujeto del medicamento de referencia deberá calcularse con no menos de 12 sujetos de investigación.
- 7) En el protocolo deberá establecerse, documentarse y justificarse la alta variabilidad intrasujeto del fármaco en cuestión.
- 8) En el protocolo deberá establecerse y describirse el empleo de la metodología de bioequivalencia promedio escalada a la referencia, cuando se requiera.
- 9) No se aceptará el uso de la ampliación de los márgenes de bioequivalencia para Cmax sino fue debidamente consignado y justificado en el protocolo antes del inicio del estudio.

### TRANSITORIO

Único. Las presentes disposiciones entrarán en vigor al día siguiente al de su publicación en la página de internet de la COFEPRIS y son susceptibles de modificación o adición por conducto del Comisionado de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS.

Ciudad de México, a 24 de enero de 2023.

### BIBLIOGRAFÍA

EMA. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr. London, 2010. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)

EMA. Questions & answers: positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (pkwp). European medicines Agency, EMA/61804/2008 Rev. 13. London. 2015. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf)



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**COFEPRIS**  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

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. Publicada en el Diario Oficial de la Federación el 20 de septiembre de 2013.

WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 7 with a new Appendix 2. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability 2017

