

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 05 SEGUNDA PARTE
SESIÓN ORDINARIA
15 DE DICIEMBRE DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1.8. PROTOCOLOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 04 de 2017 SEM Primera Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.1.8. PROTOCOLOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8.1 LEVOTIROXINA MK 50 mcg

Expediente : 19985993
Radicado : 2017135015
Fecha : 19/09/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50mcg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia in vivo comparativa de Levotiroxina MK 50 mcg, tableta vs Eutirox para trámite de cambio de fórmula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Especificar cuál es la composición cuali-cuantitativa del producto a evaluar con el tamaño del lote.
- Allegar la justificación del diseño del estudio teniendo en cuenta que la Levotiroxina es una molécula clasificada como estrecho margen terapéutico, para ello se recomienda evaluar bibliografía más reciente de las guías internacionales en las que se basa el estudio. Si al revisar lo anterior considera que debe ajustar el diseño del estudio, evalúe modificar ítems importantes del protocolo planteado originalmente, como por ejemplo la matriz a utilizar para la cuantificación del analito y el tamaño de muestra.

Justificar por qué la toma de la muestra del estudio a los voluntarios en las horas 24 y 48 no se realizará en la Universidad la Sabana quien es la

responsable de la etapa clínica del estudio. Recuerde que todas las etapas del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia deben realizarse en un centro que cuente con certificación Invima o que sea reconocido por las Agencias mencionadas en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016 para la realización de estudios de Bioequivalencia.

- Aclarar la información presentada en el folio 44 en cuanto al número de muestras basales y muestras subsiguientes y lo presentado en el folio 42 donde se determina el programa de toma de muestras, pues se evidencia diferencia en el número de muestras consideradas como basales y número de muestras subsiguientes.
- Corroborar y aclarar el cálculo de tamaño de la muestra presentado, dado que aplicando la fórmula de determinación del tamaño de la muestra con el CV presentado por ustedes de 28% y aplicando las metodologías planteadas por varios autores más actualizados al usado por ustedes, como Patterson & Jones (2006), Chow & Wang (2001) se obtiene un tamaño de muestra de 34 voluntarios. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra.
- Aclarar por qué en el consentimiento informado ítem 2, se está presentando un esquema de dosificación que no concuerda con el diseño establecido en el estudio, además que las dosis suministradas para el producto test como para el comparador están diferentes. Aclarar también en el ítem 4.1. el número de muestreos post dosis pues no concuerdan con lo establecido en el folio 42 donde se determina el programa de toma de muestras.
- Para la Estapa analítica incluir en el ítem 10 del protocolo (Validación del método de análisis de Levotiroxina en Plasma), todos los parámetros establecidos en la Resolución 1124 de 2016 ítem 7.5., pues no se evidencia dentro de los parámetros a validar por ejemplo la estabilidad del analito en la solución madre, la evaluación del efecto matriz y la contaminación por arrastre.
- Incluir en el manejo especial de resultados el tratamiento de los datos de los voluntarios que presenten alguna situación de salud como por ejemplo vómito y diarrea durante su hospitalización. Así como el manejo de los datos que se dará cuando los voluntarios exhiban concentraciones superiores al 5 % de la correspondiente Cmax en la predosificación. Se recuerda que según lo contemplado en la resolución 1124 de 2016 “Si un

sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma / suero del sujeto deben ser proporcionados”.

- **Dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.2.3 Exclusión de datos: "la exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable."** Teniendo en cuenta lo planteado en el folio 52 (ítem a y b).
- **Allegar el tratamiento matemático que se realizará para la determinación y corrección de la línea base. (Con una breve explicación del mismo).**
- **Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.**

3.1.8.2 LEVOTIROXINA MK 100 mcg

Expediente : 19985888
Radicado : 2017135020
Fecha : 19/09/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mcg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de Bioequivalencia in vivo comparativa de Levotiroxina MK 100 mcg, Tableta vs Eutirox, para trámite de cambio de fórmula.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Especificar cuál es la composición cuali-cuantitativa del producto a evaluar con el tamaño del lote.**
- **Allegar la justificación del diseño del estudio teniendo en cuenta que la Levotiroxina es una molécula clasificada como estrecho margen terapéutico, para ello se recomienda evaluar bibliografía más reciente de**

las guías internacionales en las que se basa el estudio. Si al revisar lo anterior considera que debe ajustar el diseño del estudio, evalúe modificar ítems importantes del protocolo planteado originalmente, como por ejemplo la matriz a utilizar para la cuantificación del analito y el tamaño de muestra.

- Justificar por qué la toma de la muestra del estudio a los voluntarios en las horas 24 y 48 no se realizará en la Universidad la Sabana quien es la responsable de la etapa clínica del estudio. Recuerde que todas las etapas del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia deben realizarse en un centro que cuente con certificación Invima o que sea reconocido por las Agencias mencionadas en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016 para la realización de estudios de Bioequivalencia.
- Aclarar la información presentada en el folio 44 en cuanto al número de muestras basales y muestras subsiguientes y lo presentado en el folio 42 donde se determina el programa de toma de muestras, pues se evidencia diferencia en el número de muestras consideradas como basales y número de muestras subsiguientes.
- Corroborar y aclarar el cálculo de tamaño de la muestra presentado, dado que aplicando la fórmula de determinación del tamaño de la muestra con el CV presentado por ustedes de 28% y aplicando las metodologías planteadas por varios autores más actualizados al usado por ustedes, como Patterson & Jones (2006), Chow & Wang (2001) se obtiene un tamaño de muestra de 34 voluntarios. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra.
- Aclarar por qué en el consentimiento informado ítem 2, se está presentando un esquema de dosificación que no concuerda con el diseño establecido en el estudio, además que las dosis suministradas para el producto test como para el comparador están diferentes. Aclarar también en el ítem 4.1. el número de muestreos post dosis pues no concuerdan con lo establecido en el folio 40 donde se determina el programa de toma de muestras.
- Para la Estapa analítica incluir en el ítem 10 del protocolo (Validación del método de análisis de Levotiroxina en Plasma), todos los parámetros establecidos en la Resolución 1124 de 2016 ítem 7.5., pues no se evidencia dentro de los parámetros a validar por ejemplo la estabilidad

del analito en la solución madre, la evaluación del efecto matriz y la contaminación por arrastre.

- Incluir en el manejo especial de resultados el tratamiento de los datos de los voluntarios que presenten alguna situación de salud como por ejemplo vómito y diarrea durante su hospitalización. Así como el manejo de los datos que se dará cuando los voluntarios exhiban concentraciones superiores al 5 % de la correspondiente Cmax en la predosificación. Se recuerda que según lo contemplado en la resolución 1124 de 2015 *“Si un sujeto se retira debido a un evento adverso después de recibir al menos una dosis de la medicación, los datos de concentración de plasma / suero del sujeto deben ser proporcionados”*.
- Dar cumplimiento a la resolución 1124 de 2016 en su numeral 7.2.3 Exclusión de datos: *“la exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable.”* Teniendo en cuenta lo planteado en el folio 50 (ítem a y b).
- Allegar el tratamiento matemático que se realizará para la determinación y corrección de la línea base. (Con una breve explicación del mismo).
- Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.8.3 GABAPENTINA MK

Expediente : 19948604
Radicado : 2017135010
Fecha : 19/09/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada capsula dura contiene 400mg de Gabapentin

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de Bioequivalencia in vivo comparativa de Gabapentin MK 400 mg, Cápsulas vs Neurontin, para trámite de cambio de fórmula.

Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; se recomienda aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación; la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala.

Código del protocolo: Estudio de Bioequivalencia de Gabapentina 400 mg Cápsula dura.

Producto Test: Gabapentina MK, fabricado por Tecnoquimicas S.A.(Planta Jamundi)

Patrocinador: Tecnoquimicas S.A.

Producto de referencia: Neurontin® de Pfizer Pharmaceuticals LLC

Forma farmacéutica: Cápsula dura.

Centro de BD-BE:

Fase Bioanalítica: Delivery Technologies.

Fase Clínica: Clínica CES. Medellín - Colombia

3.1.8.4 GLIMEPIRIDA MK®

Expediente : 19927153
Radicado : 2017143961
Fecha : 04/10/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene de Glimepirida

Forma farmacéutica: Tabletas ranuradas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia in vivo comparativo de Glimepirida 2mg vs Amaryl, para el trámite de Registros Sanitarios.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Especificar el centro responsable de cada etapa (clínica-estadística y analítica) del estudio, por cuanto la etapa clínica debe estar ligada a la etapa estadística. De acuerdo a la definición establecida en la resolución 1124 de 2016, una institución que pueda desarrollar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia debe realizar al menos una de las siguientes etapas: clínica o analítica.
- Aclarar la inconsistencia del nombre del investigador principal presentado en el formulario de presentación y en el documento de comité de ética.
- Aclarar y ampliar la información del diseño del estudio (folio 32), adicionalmente adjuntar el soporte que se utilizó para la determinación del coeficiente de variación en el cálculo del tamaño muestral.
- Justificar la administración de la solución de dextrosa al 20% durante 3 horas frente a lo recomendado en la guía para el producto específico de la FDA.
- Justificar y ampliar la participación de los dos voluntarios en el estudio preliminar, teniendo en cuenta que el objetivo de dicho estudio puede obtenerse mediante otros métodos entre ellos la validación de la metodología analítica.
- Allegar el procedimiento para la exclusión de datos. Los valores extremos pueden tener un impacto significativo en el resultado del estudio. Las razones potenciales para la exclusión de datos y el procedimiento a seguir deben ser incluidas en el protocolo del estudio (Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016, numeral 7.2.3)
- No se evidencia en el protocolo la “publicación y presentación de los datos ante las autoridades competentes” como lo establece en la resolución 1124 en el capítulo II artículo 8: Los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono. Esta comunicación deberá suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.

- Es importante señalar que no será aceptable correr un estudio add on si no se contempla desde el protocolo. En los casos en los cuales no se dictamine bioequivalencia y la potencia sea menor al 80% se podrá correr un estudio (add on), el número de sujetos de investigación a agregar en este estudio debe ser calculado a partir del CV% intrasujeto.

3.1.8.5 DEXPRO®

Expediente : 20118758
Radicado : 2017143954
Fecha : 04/17/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia in vivo comparativa de Dexpro® 60 mg vs Trental, para trámite de Solicitud de Registro Sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- En atención a que el principio activo y la forma farmacéutica no se encuentran en el listado del anexo técnico 2 para los cuales es exigible estudios de bioequivalencia, indicar por qué se solicita la evaluación del protocolo para el estudio in vivo.
- Adjuntar el soporte que se utilizó para la determinación del coeficiente de variación en el cálculo del tamaño muestral. Cabe aclarar que aunque el principio activo es de alta variabilidad, es decir con una variabilidad intraindividual mayor al 30%, debe allegar el dato del coeficiente de variación.
- Allegar la carta de aprobación por parte del comité de ética en investigación del protocolo y de los demás documentos relacionados con el estudio (Numeral 6.1.4 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), incluyendo el consentimiento informado, el cual debe ser complementado por cuanto se evidencia que esta incompleto de acuerdo

con los contenido de la Resolución 8430 de 1993. En el consentimiento informado se deben consignar los efectos adversos esperados más frecuentes para conocimiento del voluntario.

- Indicar la fecha de expiración del producto en estudio (producto test). Tenga en cuenta que antes de la realización de un estudio, el medicamento debe dar cumplimiento a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 (estabilidad), esto con el fin de garantizar su calidad, estabilidad y uso adecuado.
- Allegar certificado de análisis de los medicamentos de estudio (test y referencia) indicando la prueba de potencia/ valoración/assay, teniendo en cuenta que se indica en el formato pero no se evidencia en la información allegada.
- Aclarar por qué en el folio 12 se indica que el producto de referencia es pentoxifilina 400mg, y el estudio es para dexlansoprazol 60mg.
- Aclarar a qué se refiere con: cápsulas de microgránulos gastrorresistentes de liberación dual en los folios 22, 26 y 30. Adicionalmente aclarar las inconsistencias en la forma farmacéutica por cuanto en el formato de presentación indica “cápsulas con microgránulos gastrorresistentes” y en el diseño del estudio indica que es de liberación prolongada.
- Detallar en el protocolo las condiciones que se deben cumplir en la primera etapa del estudio para el desarrollo del estudio add on en la segunda etapa, por ejemplo, que el cálculo del tamaño de la muestra debe realizarse con base en el coeficiente de variación de la primera etapa del estudio
- Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.
- Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM