

**COMISIÓN REVISORA**  
**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**  
**ACTA No. 03 PRIMERA PARTE**  
**SESIÓN ORDINARIA**  
**13 DE OCTUBRE 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. 02 de 2017 SEM Primera Parte

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1.8. PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

#### 3.1.8.1 LEVOTIROXINA MK 150 mcg

Radicado : 2017114622  
Fecha : 11/08/2017  
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 150mcg de Levotiroxina

Forma farmacéutica: Tableta

#### Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia entre los productos Levotiroxina MK 150 mcg y Eutirox de Merck S.A.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe dar respuesta a las siguientes consideraciones:

- 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 42 en cuanto al número de muestras basales y muestras subsiguientes y lo presentado en el folio 40 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. También es importante aclarar en el ítem 6. Poliza de riesgo que el único regulador de la la Poliza que cubre a los sujetos voluntarios que participan en el estudio es el patrocinador del mismo. El Invima no regula las pólizas adquiridas para el desarrollo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.
- 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.**

- No se evidencia en el ítem de manejo especial de resultados que se contemple como se manejarán los datos de los voluntarios que presenten alguna situación de salud como por ejemplo vómito y diarrea durante su hospitalización. Tampoco se contempla el manejo 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”*.
- Para la exclusión de datos recuerde que se le debe 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).
- Incluir dentro del protocolo la explicación del tratamiento matemático que se realizará para la determinación y corrección de la línea base.
- 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. GLUPREN L.P.

Radicado : 2017032615 / 17085784  
Fecha : 14/08/2017  
Interesado : Delivery Technologies S.A.S

Composición: Cada tableta contienen 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

#### Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2017, numeral 3.15.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación la aprobación del protocolo del estudio de bioequivalencia de metformina 1000mg tabletas de liberación prolongada vs glucophage 1000mg XR

**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.

**Título del protocolo:** “Estudio de Bioequivalencia de METFORMINA 1000 mg Tablet de liberación prolongada vs GLUCOPHAGE 1000 mg XR”

**Producto Test:** Glupren L.P. tabletas de liberación prolongada. Farma.

**Producto de referencia:** Glucofage ® XR 1000 mg tabletas de Liberación prolongada de Laboratorios Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

**Forma farmacéutica:** Liberación prolongada

**Centro de BD-BE:** Corporación para Estudios en Salud Clínica CES y Delivery Technologies S.A.S.

### 3.1.8.3. TIRLEB®

Expediente : 20116587  
Radicado : 2017106949  
Fecha : 28/07/2017  
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 150mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

#### Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de bioequivalencia de Erlotinib tabletas 150mg.



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, considera que el interesado debe dar respuesta a las siguientes consideraciones:

1. Dentro de la información consignada en el formato de presentación y evaluación de protocolos de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) no se evidencia la fuente bibliográfica consultada para la información de dosificación del producto.
2. 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 30% y aplicando las metodologías planteadas por varios autores más actualizados al uso por ustedes como Patterson & Jones (2006), Chow & Wang (2001) se obtiene un tamaño de muestra de 39 voluntarios.
3. 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. También es importante aclarar en el ítem 6. Poliza de riesgo que el único regulador de la la Poliza que cubre a los sujetos voluntarios que participan en el estudio es el patrocinador del mismo. El Invima no regula las pólizas adquiridas para el desarrollo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.
4. Para la Estapa analítica incluir en el ítem 10 del protocolo (Validación del método de análisis de Erlotinib 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.
5. No se evidencia en el ítem de manejo especial de resultados que se contemple como se manejarán los datos de los voluntarios que presenten alguna situación de salud como por ejemplo vómito y diarrea durante su hospitalización. Tampoco se contempla el manejo 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”.***

6. Para la exclusión de datos recuerde que se le debe 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 79 (ítem a y b).
7. Incluir en el protocolo del estudio que las enmiendas al protocolo deben ser radicadas al INVIMA, como lo establece en el párrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.

#### 3.1.8.4. DIABELESS 1000mg

Radicado : 2017094367  
Fecha : 06/07/2017  
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.

Composición: Cada tableta de liberación sostenida contiene 1000mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta de liberación sostenida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia entre los productos Diabeless 1000mg y Glucophage® XR 1000mg tabletas de liberación prolongada de Merck S.A.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto Acta No. 02 de 2017, primera parte, numeral 3.1.8.2. en el sentido de aceptar el protocolo de estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia con la información de soporte relacionada competencia de la Sala y previo concepto favorable del Comité de Ética en Investigación

**Código del protocolo: EC-PT2016-001 No.Control EC(M)2016-001  
“ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA Metformina  
1000mg Tabletás Liberación Prolongada bajo  
dos condiciones: en ayuno y con alimentos”**

**Patrocinador: Humax Pharmaceutical S.A**

**Producto Test:** Metformina 1000mg tabletas de liberación sostenida  
fabricante Farmatech S.A Medellín , Colombia.

**Producto de referencia:** Glucophage XR® 1000 mg tabletas de liberación  
prolongada - Merck

**Forma farmacéutica:** Liberación prolongada

**Centro de BD-BE:** Centro de la Ciencia y de la Investigación  
Farmacéutica (CECIF).

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