

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 15 SEGUNDA PARTE

SESIÓN ORDINARIA - VIRTUAL

22 DE JUNIO DE 2017

ORDEN DEL DÍA

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

3.15. PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/ BIOEQUIVALENCIA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
 Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 13 de 2017 SEMPB Primera Parte

3. TEMAS A TRATAR

3.15. PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD/ BIOEQUIVALENCIA

3.15.1. ERLOTINIB CLORHIDRATO

Radicado : 2017054649
Fecha : 21/04/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 27.41mg de Erlotinib Clorhidrato

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo del estudio de bioequivalencia de Erlotinib Clorhidrato 27.41mg vs Tarceva 150mg.

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

- Especificar en el objetivo el estudio se requiere para dar soporte a la autorización de comercialización en Colombia o para otro país. Adicionalmente, es necesario especificar si se trata de un producto nuevo o una renovación.
- Aclarar las razones por las cuales se indica en la formula cuali-cuantitativa del formato de solicitud en Word, que la concentración de erlotinib es 27.41mg mientras en el estudio es de 150mg.
- 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.

- Adjuntar el soporte que se utilizó para la determinación del coeficiente de variación para el cálculo del tamaño muestral y aclarar las inconsistencias del folio 134 (36 voluntarios) frente al folio 69 (48 voluntarios).
- Aclarar las razones por las cuales se indica que los voluntarios recibirán en 4 ocasiones separadas, por 14 días, una dosis única de erlotinib 150mg (folio 75), teniendo en cuenta que el diseño del estudio presentado es de dos periodos.
- 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 está incompleto de acuerdo con los contenido de la Resolución 8430 de 1993.
- Allegar certificado de análisis de los medicamentos de estudio indicando la prueba de potencia/ valoración/assay referenciado en el formato por cuanto no se evidencia en la información allegada.
- Indicar el mecanismo mediante el cual se asegura el ayuno bajo condiciones controladas de los voluntarios (no son hospitalizados la noche previa) para la administración de los medicamentos conforme se indica en el numeral 7.4.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
- Indicar por qué no se realizará monitorización (visitas de auditoría a cargo del patrocinador y sus hallazgos).
- Aclarar el centro que realizará la etapa analítica, por cuanto se indica en el formato de solicitud que será realizada por la Clínica Universidad de La Sabana, sin embargo, se adjunta un certificado de otro centro. Cabe aclarar que de ser la Clínica Universidad de La Sabana, debe allegar los soportes que demuestren que venía realizando estudios de Bioequivalencia en la etapa analítica antes de la entrada en vigencia de la Resolución 1124 de 2016, de otra forma esta fase deberá realizarse en un centro que cumpla con este requisito. Adicionalmente, precisar quién es el responsable de la etapa analítica por cuanto la información de soporte no concuerda con lo relacionado en el formato.
- 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.

Adicionalmente, en atención a que la documentación allegada es poco legible y a que se presentan varias inconsistencias en su contenido, la documentación se debe presentar nuevamente y preferiblemente en el orden establecido en el formato de presentación (etapa clínica, etapa analítica, etapa estadística y anexos).

3.15.2. PENTOXIFILINA

Radicado : 2017043491
 Fecha : 30/03/2017
 Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 400mg de Pentoxifilina

Forma Farmacéutica: Tabletas de liberación sostenida

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo del estudio de bioequivalencia de Pentoxifilina 400mg vs Trental 400mg

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

- Debe allegar los soportes que demuestren que el centro para la fase analítica, venía realizando estudios de bioequivalencia antes de la entrada en vigencia de la resolución 1124 de 2016, de otra forma esta fase deberá realizarse en un centro que cumpla con este requisito.
- Tomando como base el coeficiente de variación propuesto en el protocolo, se considera que el tamaño de muestra debe ser menor al propuesto, debe allegar la justificación para el número de sujetos previsto.

- Debido a lo que se menciona en el numeral 6.5 “Con el fin de tener un margen de seguridad en caso de abandonos, inicialmente se seleccionarán un total de 2 o 4 voluntarios adicionales, sin embargo la intervención se realizará solo a 32 de ellos”. Se debe aclarar cuál sería el número total de sujetos participantes.
- Adicionalmente se informa que, si no se cuenta con una adecuada justificación resulta inviable excluir del análisis un sujeto que haya recibido el tratamiento.
- Se solicita explicar la siguiente información del numeral 6.5: “con el fin de minimizar la tolerancia máxima del 20% al 5 % se selecciona un tamaño de muestra de 32 voluntarios”.
- Se contempla la exclusión de voluntarios en el siguiente caso:
 - “Se define como comportamiento discrepante aquel Voluntario (outlier) que presentes coeficientes de variación superiores al 40% en relación a los demás Voluntarios del Estudio”. Se debe allegar la justificación de la propuesta anterior.
- Es importante señalar que el criterio más frecuentemente utilizado para la identificación de valores extremos es el de residuos estudentizados, donde solo los valores mayores de 3 pueden ser considerados valores extremos. Solo aquellos sujetos que son identificados con valores extremos para todos los parámetros podrían ser removidos.
- 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.
- No se contempla en el protocolo lo que establece 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.

3.15.3. PERAMPANEL

Radicado : 2017054669
 Fecha : 21/04/2017
 Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 12mg de Perampanel

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo del estudio de bioequivalencia de Perampanel 12mg vs Fycompa 12mg

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

- **Especificar en el objetivo del estudio si es estudio de bioequivalencia se requiere para dar soporte a la autorización de comercialización en Colombia o para otro país. Adicionalmente, es necesario especificar si es para un producto nuevo o una renovación.**
- **Justificar los criterios para determinar que en un solo estudio se plantean tanto las condiciones de ayuno como post-prandial.**
- **Aclarar el número de sujetos a reclutar en atención a la inconsistencia de los numerales: 4.2.3 del formulario, 6.5 Sujetos a reclutar y el punto 13 del protocolo.**
- **Presentar un diagrama que permita aclarar las inconsistencias presentadas en los numerales: 5.3.2 Y 11 del protocolo. Para mejor entendimiento del diseño del estudio.**
- **Indicar el mecanismo mediante el cual se asegura el ayuno bajo condiciones controladas de los voluntarios (no son hospitalizados la noche previa) para la administración de los medicamentos conforme se indica en el numeral 7.4.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Aclarar el régimen de alimentación, frente a la inconsistencia entre lo presentado en el numeral 4.2.3. del formulario y el numeral 5.3.2 punto a. del protocolo.**

- Ajustar el procedimiento de exclusión de sujetos y eliminación de datos extremos (outlier) de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.2 del Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar nuevamente la póliza por cuanto la allegada no es legible.
- Allegar la información donde se evidencie que las enmiendas al protocolo inicialmente aprobado deben ser radicadas al INVIMA, como se establece en el parágrafo 1 del artículo 6 de la Resolución 1124 de 2016.
- 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.

Adicionalmente, 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.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMPB Comisión Revisora



MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora