RESOLUCIÓN No. 2011048414 DE 14 de Diciembre de 2011
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

ANTECEDENTES

Que en Acta No. 37 del 24 de agosto de 2011, numeral 3.1.1.9., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomendó aceptar el producto JEVTANA® CABAZITAXEL 60mg/1.5mL, con composición: cada frasco ampolla con 1,5mL de solución contiene 60mg de CABAZITAXEL (como solvato acetónico) y con forma farmacéutica: solución concentrada para infusión IV.

De igual manera ésta Sala recomendó declarar el principio activo CABAZITAXEL (como solvato acetónico) como nueva entidad química y lo incluyó en la Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10.

Adicionalmente, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora recomendó aceptar el inserto y la información para prescribir del producto de la referencia.

Que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, tiene la función privativa de efectuar la Evaluación Farmacológica conforme las solicitudes que allegan los usuarios del INVIMA, de conformidad con lo preceptuado en el Acuerdo No. 003 de 2006. Lo anterior implica que, cuando de nuevas entidades químicas se trata, será la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la encargada de decidir la inclusión o no del principio activo en normas farmacológicas, y la subsiguiente declaración de si se trata o no de una nueva entidad química.

Que mediante Resolución No. 2011048114 del 12 de diciembre de 2011, el INVIMA aprobó la Evaluación Farmacológica para el producto CABAZITAXEL, a favor de SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A..

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que mediante escrito No. 2011111733 de fecha 23/09/2011, el señor LIBARDO CÁRDENAS GIRALDO, actuando en calidad de apoderado de SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., solicitó concesión del registro sanitario para el producto JEVTANA® CABAZITAXEL 60mg/1.5mL, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, a favor de SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., con domicilio en BOGOTÁ y protección de los datos de prueba u otros no divulgados asociados al producto, de conformidad con lo preceptuado por el Decreto 2085 de 2002.

Que revisada la documentación allegada por el interesado, el INVIMA mediante Auto No. 2011008404 del 21 de noviembre de 2011, emitió el siguiente requerimiento:

> *"1- PROTECCIÓN A LOS DATOS DE PRUEBA: Se informa al interesado que al revisar la información depositada en la documentación allegada a proteger, que se encuentra en radicado No. 2010102264 de la evaluación farmacológica, los documentos que describen metodologías analíticas, reactivos(químicos), equipos, estándares y materiales biológicos no serán objeto de protección ya que esta información pertenece al conocimiento base divulgado y referencias bibliográficas de reconocimiento internacional que se mencionan a lo largo de la información farmacológica a proteger. Los datos obtenidos que fueron la investigación y el desarrollo de Cabazitaxel y resúmenes se protegen. Por lo tanto debe el interesado allegar comunicación firmada en donde renuncie a la protección de los folios que se relacionan a continuación allegando el nuevo documento con los folios a proteger .*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes Biofarmaceúticos - Reportes de métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos. Folios 633 a 837.*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes de estudios pertinentes a farmacocinética usando Biomateriales humanos: Estudios de unión a proteínas plasmáticas. Folios 839 a 892. Se verifica que los folios 846, 849 a 857, 860 a 862, ,867 hoja en blanco, 870 a 871, 886, no serán objeto de protección.*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes del estudio del metabolismo hepático y la interacción del medicamento. Folios 893 a 1074.*
> *Referencias de numerales 2, 3, 4 y 5 folio 912 , referencias de numerales 3, 4, 5, y 6 folio 952 , tabla de reactivos folio 965, referencias 1,2, y 3 folio 973, referencias 3 a 9 folio 1045, referencias folio 1070, folio en blanco 1073 se excluyen .*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes de estudios usando otros biomateriales humanos. Folios 1075 a 1127. Referencias de las sustancias de proveedores folios 1114- 1116, folio en blanco 1126 se excluyen,*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes de estudios de farmacocinética: Reportes de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial. Folios 1129 a 1392 y 1565 a 1646. Folios en blanco 1274 1360,1376. de la referencias del folio 1392 se excluye la referencia del numeral 2.*
> *Folio 1614 no aplica (se excluye). Referencias de folio 1616 se excluyen. Referencias de numerales 2,3 y 7 se excluyen folio 1643.*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes de estudios de farmacocinéticos en la población: Folios 1647 a 1712.*
> *Se excluyen las referencia de los numerales 2 a 9 folio 1711.*
> *- Reportes de estudios clínicos: Reportes de estudios de farmacodinámicos en humanos: Reportes de estudios de farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes. Folios 1714 a 1741*
> *Folio 136 no tiene información se excluye.*

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

- Reportes de estudios No clínicos: Farmacología: Farmacodinamia primaria. Folios 2344 a 2625.
Se excluyen las referencias bibliográficas de reconocimiento internacional de folios 2492 y 2493 solamente se podrán proteger la referencia : "COMBEAU, C.,RPR116258 efects of the polymerization- depolymerization of pure tubulin in vitro preclinical report (RPR/RD/DISC/BIOL/CRVA 973(1998)" y " RIOU J.F., RPR116258 in vitro antiproliferative activity against sensitive and multidrug resistant murine and human tumor cell lines Preclinical Report (RPR/RD/DISC/BIOL/CRVA 974(1998)".Referencias de folios 2516y 2517 se excluyen.
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacología: Farmacodinamia secundaria. Folios 2627 a 2645. Se excluyen las referencias bibliográficas de reconocimiento internacional de folios 2637 a 2639. Las tablas de los materiales usados en los ensayos folios 2640 a 2644.
Reportes de estudios No clinicos: Farmacológica: Folios 2647 a 2892.
Se protege las referencia RPR/RD/DS/CRVA 98-020(1998). RPR 116258 : "Single-dose intravenous toxicity study in rats with a 4- week observation period (Rhone- Poulenc Rorer)" las tres restantes se excluyen folio 2683.
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacocinéticos: Reportes de métodos analíticos y validación. Folios 2895 a 3287 . Folios 2963 a 3200 no se protegerán por ser la metodología analítica (reactivos y equipos) referencias bibliográficas de reconocimiento internacional . Datos folios 447 de 7127exp2963 a 712/3200.
Se protegerán las referencias de los numerales 1,5, 6 y 7 , las demás se excluyen folio 3206.
Se protegerán las referencias de los numerales 1, 4, ,5 ,6, y 7 las demás se excluyen folio 3206.
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacocinéticos: Absorción: Folios 3288 a 3407.
Se protegerán las referencias de los numerales 1, 6, ,7, 8 , 9 , 11, 12 y 13 las demás se excluyen folio 3310 a 3311. Se protegerán las referencias de los numerales 2,3,4 y 5 las demás se excluyen folio 3343. Se protegerán las referencias de los numerales 1,2,3, y 5 las demás se excluyen folio 3366
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacocinéticos: Distribución. Folios 3409 a 3667.
Se excluye de la protección de datos folio 3442 la referencias son de reconocimiento internacional .
Se protegerán las referencias de los numerales 1, 2, 3, y 7 las demás se excluyen folio 3471.
Se protegerán las referencias de los numerales 1, 2, 3 y 9 las demás se excluyen folio 3504.
Se protegerán las referencias de los numerales 1,2 y 3 las demás se excluyen folio 3536. Se protegerán las referencias de los numerales 1,2, 3, 4 y 5 las demás se excluyen folio 3591. Se excluyen de la protección Reactivos y materiales descritos en folios 3621 y 3622. Se protegerán las referencias de los numerales 1,2 y 3 las demás se excluyen folio 3632.
Se excluye la referencia del numeral 1 folio 3692.
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacocinéticos: Metabolismo. Folios 3699 a 3828
Se excluye de protección la referencia DMPK SOP 06120 folio 3723. Se excluye de protección la referencia 2 folio 3746. Se protegerán las referencias de los numerales 1 y 4 folio 3775.
Se protegerán las referencias de los numerales 1, 2, 3, 4 y 5 , se excluyen los numerales 6, 7 y 10 folio 3805.
Se excluyen de la protección Reactivos y materiales descritos en folios 3846 y 3847.
- Reportes de estudios No clínicos: Farmacocinéticos: Eliminación. Folios 3830 a 3944.
Se excluyen de protección los folios 3841 y3842 por describir reactivos y preparación de las soluciones folios 3846a3847 referencias Folio 3851 se excluyen las referencias en numeral 4. Folios 3875 a 3879 materiales y referencias-Reportes de estudios No clínicos: Toxicología: Toxicidad de dosis única. Folios 3947 a 4278.
Se dará la protección solo a la referencia " report (RPR116258 folios single dose intravenous range- finding, lethality study in mice with a 2- web observation period (Rhone- Poulenc Rorer)", las demás se excluyen Folio 3990 . Se excluyen todas las referencias de folio 3991.
"Report RPR/RD/DS/CRVA 98-030(1998). RPR116258 : "Single-dose intravenous neurotoxicity study in mice with 2- week and 10- week observation periods(Rhone- Poulenc Rorer)" solo se incluye este reporte las demas referencias se excluyen folio 4091 y folio 4206 corresponde al mismo reporte .Las referencias de folio 4207 se excluyen las 2 últimas referencias.
- Reportes de estudios No clínicos: Toxicología: Toxicidad de dosis repetida Folios 4280 a 4796.
Se excluyen las referencias de los folio 4292 y 4293.
"Report RPR/RD/DS/CRVA 97-115(1997). RPR116258 : "Single-dose intravenous range finding toxicity study in dogs with a 4- week observation periods(Rhone- Poulenc Rorer)" se le dará protección al mencionado reporte, las demás referencias se excluyen folio 4325
Report RPR/RD/DS/CRVA 97-116(1997). RPR 116258 : " 5-day intravenous range finding , lethality study in mice with a 2- week observation periods(Rhone- Poulenc Rorer)", se dará protección al mencionado reporte folio 4344, las demas referencias se excluyen.
Report RPR/RD/DS/CRVA 98-157 (1998). RPR 116258A (batch P98041ME): single-dose intravenous lethality study in mice with a 4- week observation period(Rhone- Poulenc Rorer) se dará protección al mencionado reporte las demas referencias se excluyen folio 4389.
- Reportes de estudios No clínicos: Reporte de estudios de Genotocicidad: Folios 4798 a 4890.
Se excluyen todas las referencias de folio 4815. Se excluye la referencia del numeral 5 de folio 4838.
Report RPR/RD/DS/CRVA 98- 020 (1998). RPR 116258 Bacterial reverse mutatión test (Rhone- Poulenc Rorer) se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folio 4839
Se excluyen todas las referencias del numeral 5 folio 4886.
- Reportes de estudios No clínicos: Reporte de estudios de toxicidad reproductividad y del desarrollo. Folios 4892 a 5041.
Report RPR/RD/SA/CRVA 99- 260 (2000) RPR 116258A : 4 week intravenous toxicity study in rats with a 6- week recovery period (Rhone- Poulenc Rorer) se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folio 4913.
Se excluyen todas las referencias del numeral 5 de folio 4933.

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

Report RPR/RD/SA/CRVA 99- 264 (2000) RPR 116258 A Intravenous Male Fertility Study in Rats (Rhone- Poulenc Rorer), se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folio 4934.
Report RPR/RD/DS/CRVA 98-032(1998). 5- day intravenous toxicity study in rats with a 4- week observation period (Rhone- Poulenc Rorer), se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folios 4957 y 4958 .
Report DMPK/US 98 -044(1998). Method and validation of an automated LC/MS/MS assay for analysis of RPR 116258 in rat or rabbit plasma (Rhone- Poulenc Rorer).
Report RPR/RD/DS/CRVA 98-034(1998) RPR 116258 : 13- day intravenous exploratory toxicity study in famale rabbits (Rhone- Poulenc Rorer) se dará protección a los mencionados reportes, las demás referencias se excluyen folios 4998 .
Report RPR/RD/DS/CRVA 98-035(1998) RPR 116258 : Intravenous range- finding toxicity study in pregnant rabbits (Rhone- Poulenc Rorer), se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folio 5039.
- Reportes de estudios No clínicos: Tolerancia local . Folios 5043 a 5073.
Se excluyen todas las referencias del numeral 5 de folio 5059.
- Reportes de estudios No clínicos : Otros estudios de toxicidad . Folios 5076 a 5145
Report RPR/RD/DS/CRVA 98-029(1998) RPR 116258A : Single- dose intravenous toxicity study in dogs wthin an 8-week observation period (Rhone- Poulenc Rorer), se dará protección al mencionado reporte las demás referencias se excluyen folio 5097. Se excluyen las guías del numeral 4.2 folio 5109.
2- Revisar y/o aclarar la composición cualicuantitativa por vial de concentrado por cuanto se indica que contiene Cabazitaxel acetona solvato equivalente a base anhidra y Polisorbato 80 DF RPR-2 y en el proceso de elaboración se disuelve Cabazitaxel en etanol al 96% y Polisorbato 80 DF RPR-2 se ajusta a pH 3,5 con ácido cítrico monohidrato
3- No siendo farmacopeico Cabazitaxel acetona solvato, justificar técnica y científicamente las impurezas de síntesis de las cuales las 9 descritas son relevantes. Aclarar si realizaron estudios de estabilidad natural que le permitan inferir a cerca del tiempo de uso del activo con el debido soporte bibliográfico (científico y técnico) presentando, si es posible el espectro I.R. de la materia prima y estándar atendiendo que Cabazitaxel es lábil al calor. Aclarar mediante cuales pruebas determinaron que la forma cristalina polimorfo A es químicamente activo.
4- Aclarar de la campaña de los lotes que se llenan en viales de 15 mL de partida en los que se describen partida 1 y 2 y varios batch del año 2006, folios se encuentra que y el ajuste del pH
5- Se solicitó la documentación que acredita que la validación de la técnica analítica es específica con fines de estabilidad y que se puede identificar y cuantificar el principio activo en presencia de impurezas, productos de degradación y excipientes. La documentación debe incluir resultados con los respectivos soportes cromatográficos.
6- Allegar los estudios de estabilidad a 30°C del producto en posición con cierre orientado hacia arriba que es la manera generalizada de mantener los productos en estantería, esto puede ser de los batch DI-01567, DI-01568 y DI-01569 o de 3 batch con estudios on going (solución concentrada + disolvente).
Teniendo en cuenta que en la documentación allegada se informa que aún no se a asignado el código ATC, allegar el correspondiente o la solicitud".

Que mediante radicado No. 2011141650 de diciembre de 2011, el interesado presentó respuesta al auto en mención.

Aclaran que la composición cualicuantitativa del producto es tal como aparece en el folio 71, tabla 1, solución concentrada para infusión CABAZITAXEL (como solvato acetónico) 60mg/1.5mL, el ajuste del pH a 3.5 con ácido cítrico monohidratado es para el polisorbato 80 DF RPR-2. Adjuntan nuevo documento con la misma composición colocando en la misma línea del polisorbato el ajuste de pH .

Del principio activo presentan las respectivas aclaraciones en cuanto a las denominaciones y corroboran el número total de impurezas que se encuentra en el folio 408 del dossier. Aclaran respecto de la forma cristalina polimorfo A, que esta forma demostró idoneidad para la fabricación a escala industrial, demostración de estabilidad en las condiciones de almacenamiento seleccionadas, es decir condiciones de refrigeración durante un mínimo de 36 meses. Demostración de compatibilidad físico-química con el proceso de fabricación del medicamento en medio polisorbato 80/ etanol 50/50 V/V. Solicitan verificar los documentos 3.2.S.3.1. elucidación de la estructura y otras características.(documento número CMC- PA 2008- 34326 EN 1.0). Polimorfismo (documento número QUA- PA- 2010 18435 EN 1.0). Datos de estabilidad primaria a 12 meses documento de referencia CMC- PA –2009-01028. Los datos de estabilidad a 24 meses se encuentran disponibles en los tres lotes de estabilidad primaria y se proporcionan en la versión EN 2.0 del documento de referencia CMC- PA –2009-01028.La versión actualizada del documento de resumen 3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones. Los datos anteriores confirman la buena estabilidad de la sustancia activa cabazitaxel acetona solvato, en las condiciones de almacenamiento refrigerado para esta sustancia activa.

Para el proceso de fabricación adicionan al folio 92 el folio 94 donde se mencionan los lotes en las dos denominaciones, confirman que se utiliza dos números diferentes para describir el mismo lote del producto, ya sea en el lugar de fabricación Dangenham D8C y D9C en el sitio de control de Vitry DI y ambos son mencionados en el expediente para proveer la trazabilidad del producto. SANOFI- AVENTIS confirma que el pH del producto no se ajusta durante su fabricación.

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

En cuanto a la validación del principio activo en producto terminado allegan nuevamente la copia del dossier inicial, aclaran que el concentrado es estable en las condiciones sometida a estabilidad de 40°C (25°C y 30°C). Para la estabilidad aclaran sobre los correspondientes documentos que se encuentran en el dossier consideran que es viable. Anexan el código ATC.

Para la protección de los datos de prueba allegan el formulario único de solicitud de protección a la información no divulgada establecida por el Decreto 2085 de 2002, debidamente firmada por el primer suplente del representante legal de la compañía JESÚS HERNANDO CUBIDES BALLESTEROS con reconocimiento notarial de su firma, en el cual se especifican los folios para los cuales renuncian a la protección de información de acuerdo con lo indicado por éste Instituto en el Auto No. 2011008404 del 21 de noviembre de 2011; adicionalmente renuncian a otros folios detectados bajo el mismo criterio, se especifican también los folios restantes que quedaran sujetos a PROTECCIÓN de información por parte de éste Instituto.

En lo que respecta a Comisión Revisora, los artículos 2º y 22 del Acuerdo No. 003 de 2006 *"Por el cual se modifica la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA"* consagran:

> *"Artículo 2º La comisión revisora, como máximo órgano consultor del instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA , es la encargada de estudiar y conceptuar acerca de los aspectos científicos y tecnológicos de los productos de que trata el articulo 245 de la ley 100 de 1993. Este órgano consultor actuará y cumplirá sus funciones a través de las siguientes salas especializadas".*
>
> *a. Sala Especializada de Medicamento y Productos Biológicos;*
> *b. Sala Especializada de Productos naturales*
> *c. Sala especializada de Medicamentos Homeopáticos*
> *d. Sala Especializada de alimentos y Bebidas Alcohólicas;*
> *e. Sala Especializada de dispositivos Médicos y productos varios;*
> *f. Sala especializada de reactivos de diagnostico in Vitro.*
> *(..)*
>
> *Artículo 22. Son funciones de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:*
> *a) Llevar a cabo las Evaluaciones Farmacológicas de los Medicamentos Nuevos, biológicos, medicamentos desarrollados por biotecnología y de las nuevas entidades químicas en el país, de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes"*
> *(...)*
> *c) Incluir y actualizar de manera permanente las normas farmacológicas*
> *(...)*
> *h) Conceptuar sobre las nuevas indicaciones*
> *contraindicaciones, nuevas asociaciones, nuevas concentraciones, nuevas formas farmacéuticas no incluidas en normas farmacológicas y cambios en la condición de venta."* (Subrayas fuera del texto).

De la norma antes transcrita se concluye que la Comisión Revisora y en particular, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, tiene la función privativa de efectuar la Evaluación Farmacológica conforme las solicitudes que allegan los usuarios del INVIMA. Lo anterior implica que, cuando se trata de nuevas entidades químicas, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, es la encargada de decidir la inclusión o no del principio activo en normas farmacológicas y declarar como nueva entidad química un principio activo.

Por su parte, de conformidad con las funciones asignadas a la Subdirección de Registros Sanitarios, a ésta la compete otorgar los registros sanitarios a los medicamentos, entre otros productos y adicionalmente, también le concierne pronunciarse respecto de la concesión o no de protección a información no divulgada. En esa medida, el Decreto 2085 de 2002 dispuso que, se otorgará la protección a la información no divulgada a partir del momento de la aprobación de la comercialización del producto en Colombia, de modo que y, tal y como lo ha conceptuado la Oficina Asesora Jurídica del INVIMA, la Subdirección de Registros Sanitarios es la competente para otorgar la protección a la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002.

De la mano con lo anterior éste Despacho aclara que, el trámite de registro sanitario de medicamento nuevo y la solicitud de protección de datos de prueba son dos trámites diferentes que, si bien pueden obedecer a una misma solicitud, cada uno tiene requisitos normativos distintos para cumplir, sobre todo teniendo en cuenta que la protección a la información no divulgada apareció con posterioridad a lo regulado para el trámite de registro sanitario para medicamento nuevo. Ahora, precisadas las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y de la Subdirección de Registros Sanitarios, no debe confundirse la inclusión en normas farmacológicas –

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

competencia de la Sala- y la protección de información no divulgada –competencia de la Subdirección- pues, aquella es tan solo uno de los elementos para que se dé lo segundo (la protección).

Dentro del trámite de la solicitud de registro sanitario, el interesado debe presentar también su solicitud de protección a la información no divulgada con el cumplimiento de los requisitos previamente establecidos en el Decreto 2085 de 2002, esto es:

1. Que se trate de una **nueva entidad química**, entendiéndose ésta como el principio activo que no ha sido incluido en normas farmacológicas en Colombia (artículo 1° del Decreto 2085 de 2002).
2. Que la generación de la información no divulgada que se pretende proteger haya significado un **esfuerzo considerable** para quien la entrega a la autoridad sanitaria competente (parágrafo del artículo 2° del Decreto 2085 de 2002).
3. Que la información cuyo uso se protege **no se encuentre divulgada** (artículo 3° del Decreto 2085 de 2002).

Los tres requisitos anteriores deben concurrir y no son excluyentes, pues el Decreto 2085 de 2002 de manera clara, precisó que para el otorgamiento de la protección el solicitante debe cumplir con los requisitos referidos.

En el caso particular, el interesado dio cumplimiento al primer requisito mencionado, ya que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora determinó que el principio activo CABAZITAXEL (como solvato acetónico) constituye una nueva entidad química en Colombia, incluyéndolo en la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10

Que la información no divulgada cuyo protección se pretende, debe haber significado un esfuerzo considerable para quien la entrega a la autoridad competente. Que el INVIMA dentro del presente trámite de registro sanitario con solicitud de protección a la información no divulgada, y en cumplimiento de la normatividad vigente, verificó que SANOFI – AVENTIS efectivamente incurrió en un esfuerzo considerable. La prueba sumaria de la realización de este esfuerzo considerable representado en la contratación de personal altamente calificado para realizar las investigaciones, en altas inversiones en equipos para la producción del medicamento que tomaron más de 15 años y que requirieron una inversión de 10 millones de dólares con más altos costos para los periodos de investigación.

Que la obtención de la información relacionada en el acápite anterior, ha significado un esfuerzo considerable, consistente en los siguientes puntos:

1- La nueva entidad química CABAZITAXEL (como solvato acetónico) supuso un esfuerzo considerable en tiempo en dinero, a través de años de investigación en realización de estudios diseñados para: Caracterizar la eficacia en una variedad de modelos animales y tejidos. Elucidar el mecanismo de acción farmacológico. Evaluar el potencial toxicológico. Describir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de este ingrediente activo.
2- Estudios clínicos efectuados para garantizar la eficacia y seguridad de CABAZITAXEL (como solvato acetónico) en la indicación propuesta.
3- Para la generación de los estudios mencionados anteriormente, en el desarrollo de CABAZITAXEL (como solvato acetónico) está representado en la contratación de personal altamente calificado para realizar las investigaciones descritas.

Igualmente el interesado declara que la información que relaciona en el formulario allegado con radicado No. 2011141650 de 01 de diciembre de 2011 no ha sido divulgada, y no es conocida ni fácilmente accesible por quienes se encuentran en los círculos que normalmente manejan la información respectiva y por lo tanto solicitó se de aplicación a la protección. Que ésta Subdirección hizo uso de las herramientas de que dispone para verificar que efectivamente la información que se pretende proteger es confidencial, y que no es información de dominio público.

Que el Decreto 2085 de 2002, artículo segundo establece que cuando se haya aprobado la comercialización de una nueva entidad química, la información no divulgada, no podrá ser utilizada directa o indirectamente como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre esa misma entidad química, la cual solamente puede corresponder a los datos de prueba u otros no divulgados que se suministran como apoyo a la evaluación farmacológica.

Que con base en lo dispuesto en el mismo decreto, el principio activo CABAZITAXEL (como solvato acetónico) corresponde a una nueva entidad química de acuerdo al artículo 1 del Decreto 2085 de 2002, y según lo , conceptuado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, , aceptando el producto de la , referencia y considerándolo como nueva entidad química, previa inclusión en normas farmacológicas colombianas.

RESOLUCIÓN No. 2011048414 DE 14 de Diciembre de 2011
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

Que revisada los documentos relacionados en el formulario único de solicitud de protección a la información no, divulgada allegados con la respuesta al auto se verificó, que son los mismos documentos que fueron radicados ante la Sala para aprobación de la Evaluación Farmacológica (Acta No. 37 de 2011, numeral 3.1.1.9) y a partir de los cuales la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomendó aceptar el producto como nueva entidad química.

Que en el nuevo documento de información no divulgada a proteger el interesado relaciona los documento y los respectivos folios a proteger (que efectivamente no se encuentra divulgada previa verificación por parte de éste Instituto), y los documentos a los cuales renuncian a la protección, que se relacionan a continuación:

DOCUMENTO	No. DE FOLIOS
Reporte de estudios clínicos : Reportes de estudios del metabolismo hepático y la interacción del medicamento	**893 a 911; 913 a 951; 953 a 964; 966 a 972; 974 a 1044; 1046 a 1069; 1072 y 1074**
Reporte de estudios clínicos : Reportes de estudios usando otros biomateriales humanos	**1075 a 1113; 1117 a 1125 y 1127**
Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios de farmacocinética: Reporte de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial	**1129 a 1273; 1275 a 1359; 1361 a 1375; 1377 a 1391 y de 1565 a 1613; 1615; 1617 a 1642 y 1644 a 1646**
Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios farmacocinéticos en la población	**1647 a 1692; 1694 a 1710 y 1712**
Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios farmadinámicos en humanos: Reporte de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes	**1714 a 1735 y 1737 a 1741**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacología: Farmacodinamia primaria	**2344 a 2352; 2355 a 2369; 2373 a 2468; 2470 a 2491; 2494 a 2515; 2518 a 2574; 2577 a 2625**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacología: Farmacodinamia secundaria	**2627 a 2636; 2645**
Reporte de estudios No clínicos : Seguridad Farmacológica	**2647 a 2682; 2684 a 2702; 2704 a 2721; 2723 a 2738; 2740 a 2762; 2764 a 2768; 2770 a 2783; 2785 a 2806; 2808 a 2836; 2838 a 2853; 2855 a 2889; 2891 y 2892**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Reportes de métodos analíticos y validación	**2895 a 2905; 2910 a 2916; 2919 a 2940; 2945 a 2962; 3202 a 3205; 3207 a 3215; 3223 a 3226; 3228 a 3244; 3246 a 3259; 3261 a 3282; 3285 a 3287**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Absorción	**3288 a 3309; 3312 a 3342; 3344 a 3365; 3367 a 3404; 3406 y 3407**

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Distribución	**3409 a 3418; 3421 a 3435; 3439 a 3441; 3443 a 3457; 3461 a 3470; 3472 a 3489; 3493 a 3503; 3505 a 3523; 3527 a 3529; 3533 a 3535; 3537 a 3568; 3572 a 3590; 3592 a 3620; 3624 a 3631; 3634 a 3660; 3662 a 3664; 3666 y 3667**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Metabolismo	**3699 a 3712; 3716 a 3722; 3724 a 3736; 3741 a 3745; 3747 a 3774; 3776 a 3804; 3806 a 3828**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Eliminación	**3830 a 3840; 3843 a 3845; 3848 a 3850; 3852 a 3869; 3871 a 3874; 3882 a 3944**
Reporte de estudios No clínicos : Toxicología: Toxicidad de dosis única	**3947 a 3989; 3993 a 4055; 4057 a 4090; 4093 a 4112; 4115 a 4137; 4139 a 4155; 4157 a 4205; 4208 a 4231; 4233 a 4273; 4275 a 4278**
Reporte de estudios No clínicos : Toxicología: Toxicidad de dosis repetida	**4280 a 4291; 4294 a 4323; 4326 a 4343; 4345 a 4363; 4366 a 4387; 4392 a 4410; 4413 a 4436; 4439 a 4465; 4467 a 4470; 4472 a 4555; 4557 a 4572; 4574 a 4597; 4599 a 4665; 4669 a 4699; 4702 a 4751; 4753 a 4796**
Reporte de estudios No clínicos : Reporte de estudios de Genotocicidad	**4798 a 4814; 4816 a 4837; 4840 a 4885;, 4888 a 4890**
Reporte de estudios No clínicos : Reporte de estudios de toxicidad reproductividad y del desarrollo	**4892 a 4912; 4914 a 4932; 4935 a 4956; 4959 a 4973; 4975 a 4997; 4999 a 5018; 5021 a 5038; 5040 y 5041**
Reporte de estudios No clínicos : Tolerancia local	**5043 a 5058; 5060 a 5073**
Reporte de estudios No clínicos : Otros estudios de Toxicidad	**5076 a 5096; 5099 a 5108; 5110 a 5124; 5126 a 5145**

Declara el interesado que RENUNCIA A LA PROTECCIÓN de los folios mencionados a continuación:

DOCUMENTO	No. DE FOLIOS
Reporte de estudios clínicos : Reportes Biofarmacéuticos- Reportes de métodos analíticos y bioanalíticos para estudios en humanos	**633 a 837**
Reporte de estudios clínicos : Reportes de estudios pertinentes a farmacocinética usando Biomateriales humanos: Estudios de unión a proteínas plasmáticas.	**839 a 892**
Reporte de estudios clínicos : Reportes de estudios del metabolismo hepático y la interacción del medicamento	**912, 952, 965, 973, 1045, 1070, 1071 y 1073**
Reporte de estudios clínicos : Reportes de estudios usando otros biomateriales humanos	**1114 a 1116 y 1126**
Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios de farmacocinética: Reporte de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial	**1274, 1360, 1376, 1392, 1614, 1616, 1643**

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios farmacocinéticos en la población	**1693 y 1711**
Reporte de estudios clínicos : Reporte de estudios farmadinámicos en humanos: Reporte de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en pacientes	**1736**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacología: Farmacodinamia primaria	**2353, 2354, 2370 a 2372, 2469, 2492, 2493, 2516, 2517, 2575 y 2576**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacología: Farmacodinamia secundaria	**2637 a 2644**
Reporte de estudios No clínicos : Seguridad Farmacológica	**2683, 2703, 2722, 2739, 2763, 2769, 2784, 2807, 2837, 2854, 2890**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Reportes de métodos analíticos y validación	**2906 a 2909; 2917 y 2918, 2941 a 2944, 2963 a 3201, 3206, 3216 a 3222, 3227, 3245, 3260, 3283 y 3284**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Absorción	**3310, 3311, 3343, 3366 y 3405**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Distribución	**3419, 3420, 3436 a 3438, 3442, 3458 a 3460, 3471, 3490 a 3492, 3504, 3524 a 3526, 3530 a 3532, 3536, 3569 a 3571, 3591, 3621 a 3623, 3632, 3633, 3661, 3665, 3692**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Metabolismo	**3683 a 3685, 3713 a 3715, 3723, 3737 a 3740, 3746, 3775, 3805**
Reporte de estudios No clínicos : Farmacocinéticos: Eliminación	**3841, 3842, 3846, 3847, 3851, 3870, 3875 a 3881**
Reporte de estudios No clínicos : Toxicología: Toxicidad de dosis única	**3990 a 3992, 4056, 4091, 4092, 4113, 4114, 4138, 4156, 4206, 4207, 4232, 4274**
Reporte de estudios No clínicos : Toxicología: Toxicidad de dosis repetida	**4292, 4293, 4324, 4325, 4344, 4364, 4365, 4388 a 4391, 4411, 4412, 4437, 4438, 4466, 4471, 4556, 4573, 4598, 4667, 4668, 4700, 4701, 4752**
Reporte de estudios No clínicos : Reporte de estudios de Genotocicidad	**4815, 4838, 4839, 4886, 4887**
Reporte de estudios No clínicos : Reporte de estudios de toxicidad reproductividad y del desarrollo	**4913, 4933, 4934, 4957, 4958, 4974, 4998, 5019, 5020, 5039**
Reporte de estudios No clínicos : Tolerancia local	**5059**
Reporte de estudios No clínicos : Otros estudios de Toxicidad	**5097, 5098, 5109, 5125**

Finalmente, al haberse cumplido con todos los presupuestos establecidos en el Decreto 2082 de 2002 y el Decreto 677 de 1995, éste Despacho encuentra procedente otorgar registro sanitario para el producto de la referencia con protección de la información no divulgada de que trata el Decreto 2082 de 2002.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 426 de 2009, Decreto 2086 de 2010, Decreto 2085 de 2002, la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10, el Acta de Comisión Revisora No. 37 de 24 de agosto de 2011, numeral 3.1.1.9. y la documentación allegada por el interesado, previo estudio técnico y legal de dicha documentación, la Subdirección de Registros Sanitarios,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO.- Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

Libertad y Orden

RESOLUCIÓN No. 2011048414 DE 14 de Diciembre de 2011
Por la cual se concede un Registro Sanitario

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

PRODUCTO: JEVTANA® 60mg/1.5mL
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2011M-0012742 VIGENTE HASTA: 23 DIC 2016
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES): SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., con domicilio en BOGOTÁ.
FABRICANTE(S): AVENTIS PHARMA, con domicilio en Rainham Road South Dagenham Essex RM 10 7XS, REINO UNIDO.
IMPORTADOR(ES): SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A., con domicilio en BOGOTÁ.
VENTA: Con fórmula facultativa
FORMA FARMACEUTICA: Solución concentrada para infusión.
VIA ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.
PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada frasco ampolla con 1.5mL de solución concentrada contiene: CABAZITAXEL ACETONA SOLVATO (como forma libre de solvente, anhidro) 60mg.
PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja con frasco ampolla con 1,5mLde solución + vial con disolvente
INDICACIONES: JEVTANA es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con prednisona y prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga docetaxel.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

No utilizarse en pacientes con: Recuento de neutrófilos ≤ 1500/mm^3.
Antecedentes de hipersensibilidad severa a cabazitaxel, polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula.
No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático.
(Bilirrubina ≥ 1 x Límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT ≥ 1,5 x LSN). Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban JEVTANA. No administrar JEVTANA si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/mm^3. Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar JEVTANA inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Debe presentar a la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia - Informes periódicos de Farmacovigilancia con la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques, más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular y fabricante autorizados en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las Buenas Practicas de Manufactura vigentes durante la vigencia del registro sanitario.
"Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995."

VIDA ÚTIL: Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30°C. No refrigerar.
EXPEDIENTE No.: 20039453
RADICACIÓN No.: 2011111733

ARTÍCULO SEGUNDO.- APLICAR LA PROTECCIÓN A LA INFORMACIÓN NO DIVULGADA de que trata el Decreto 2085 de 2002 sobre los documentos relacionados en la parte considerativa del presente proveído, información ésta que fue base de la Evaluación Farmacológica de la nueva entidad química CABAZITAXEL (como solvato acetónico). La protección aplicará por un término de cinco (5) años contados a partir de la fecha de ejecutoria de la presente resolución.

ARTÍCULO TERCERO.- APROBAR como únicos diseños los bocetos caja, etiqueta del concentrado y del diluyente (empaque armonizado) para países de zona Andina, Centro América y del Caribe y países del Cono Sur allegados con la solicitud del registro sanitario. Aprobar el inserto (armonizado) y la información para prescribir del producto de la referencia aceptado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, en Acta No. 37 del 24 de agosto de 2011, numeral 3.1.1.9.

La Subdirectora de Registros Sanitarios del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto Reglamentario 1290 de 1994, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto Reglamentario 426 de 2009, Decreto Reglamentario 2086 de 2010, Decreto Reglamentario 2510 de 2003, Resolución 251280 de 2000.

ARTÍCULO CUARTO.- Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante la SUBDIRECTORA DE REGISTROS SANITARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, dentro de los CINCO (5) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código Contencioso Administrativo.

ARTÍCULO QUINTO.- La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 14 de Diciembre de 2011
Este espacio hasta la firma se considera en blanco.

INVIMA COLOMBIA

LUZ HELENA FRANCO CHAPARRO
SUBDIRECTORA DE REGISTROS SANITARIOS