

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCION No. 2024018774 DE 30 de Abril de 2024**  
**Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario**

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**EXPEDIENTE:** 20188515

**RADICACIÓN:** 20201165733

**ANTECEDENTES**

Que mediante radicado No. 20201165733 de fecha 16/09/2020, la señora Rocío Del Pilar Flórez Acosta, actuando en calidad de representante legal de la sociedad OPO S.A.S, solicitó concesión del Registro Sanitario para el producto TYKONIB 100 mg, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, ubicado en Telangana, India.

Que mediante Auto No. 2023005780 de fecha 27/06/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicito al interesado el cumplimiento de los requerimientos relacionados a continuación:

- 1- IUM: Realizar solicitud formal del IUM.
- 2- BPM del fabricante propuesto vigentes.
- 3- Materias primas.
- 4- Producto terminado.
- 5- Estabilidad natural completa.
- 6- Biodisponibilidad/Bioequivalencia.
- 7- Otrosí al contrato de acondicionamiento.

Que mediante Radicado No. 20231231798 de fecha 29/08/2023, el señor Sergio Flórez Acosta actuando en calidad de Representante legal de la sociedad OPO S.A.S, allegó la respuesta del auto de requerimiento.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos allegados por los interesados con radicado inicial 20201165733 de fecha 17/09/2020 y respuesta al auto radicado No. 20231231798 de fecha 29/08/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el producto de la referencia hace parte de los principios activos que requieren presentar estudios de Biodisponibilidad o Bioequivalencia, de acuerdo con lo referido en la Resolución 1124 de 2016. (Anexo 2), además de ser vigente dentro del listado de medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia (BE) con sus respectivos productos de referencia actualizado con fecha enero del año 2024.

Por lo anterior, el interesado presentó solicitud de evaluación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro, fabricado por MSN Laboratories Private Limited Formulation Divisions, para lo cual se evidencio que la Sala Especializada de Medicamentos emitió concepto mediante el acta No. 24 del año 2020 numeral 3.1.7.48, para el producto TYKONIB 400, en la modalidad de importar y vender, Expediente: 20189412 y Radicado: 20201177157, conceptuó lo siguiente:

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

1. *Allegar validación completa para la determinación in vitro de imatinib mesilato, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016, incluir la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) y el criterio de aceptación de cada parámetro.*
2. *Allegar información de los equipos utilizados en la validación in vitro de imatinib mesilato y de su cuantificación. Aclarar porque se utilizó un volumen de 1000mL medio para cada uno de los ensayos in vitro.*
3. *Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada una de las valoraciones realizadas en los tres medios del ensayo in vitro: pH 1,2; 4,5 y 6.8. Incluir cálculos realizados para la determinación del porcentaje disuelto y en cada uno de los puntos de muestreo: 5, 15, 20 y 30 minutos.*

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCION No. 2024018774 DE 30 de Abril de 2024**  
**Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario**

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

4. *Aclarar cuál es el tamaño de los lotes de imatinib mesilato 400mg CT1605006B e Imatinib mesilato 100mg CT1601002, ya que la solicitud presentada no se indica la cantidad. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*

5. *Allegar soporte que demuestre que el centro Panexell Clinical Lab. Private Limited donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio PCLPL-051-17 Versión 01, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.”*

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre si el concepto emitido bajo el acta 24 de 2020 de la SEM numeral 3.1.7.48 respecto a los estudios de Bioequivalencia presentados por el titular para Imatinib 400 mg tabletas, aplica para la concentración de 100 mg (rad: 20201165733).

Que la Sala Especializada de Medicamentos emitió concepto mediante el acta No. 05 de año 2022 numeral 3.4.2. para el producto TYKONIB® 400 mg TABLETAS, en la modalidad de importar y vender, Expediente: 20189412 radicado: 20201177157 y conceptuó lo siguiente:

*“CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en Acta No. 24 de 2020 de la SEM, numeral 3.1.7.48 para el producto Tykonib 400 (Imatinib 400mg tabletas), aplica también para el producto Tykonib 100 (Imatinib 100mg tabletas) del mismo fabricante.”*

Que el interesado presentó solicitud del Registro Sanitario, fabricado por MSN Laboratories Privated Limited Formulation División Unit II, para el producto Tykonib 100 mg, en la modalidad de importar y vender, Expediente: 20188515 y Radicado: 20201165733.

Que mediante auto No. 2023005780 de fecha 27/06/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, en el punto No. 6, solicita lo siguiente: *Biodisponibilidad/Bioequivalencia Dar cumplimiento a lo solicitado en la Acta 24 de 2020 de la SEM Numeral 3.1.7.48., y lo conceptuado bajo Acta No. 05 de 2022 SEM Numeral 3.4.2.*

Que mediante radicado No. 20231231798 de fecha 29/08/2023, el interesado allega como respuesta del auto No. 2023005780 de fecha 27/06/2023, manifestando lo siguiente:

Que el Estudio de Bioequivalencia se presentó junto con la solicitud de aprobación de registro sanitario del producto Imatinib 400 en el radicado 20201177157, queremos poner en conocimiento que se dio respuesta a lo emitido en las actas anteriormente citadas, mediante el radicado de respuesta de auto No. 20211231292, adicionalmente se realizaron alcances a dicho radicado con los números No. 20221022733 y 20231020950. Se anexa evidencia de estos radicados en el anexo 8. Igualmente presentan las validaciones en los 3 pHs FARD/PRT/VAL/1424/00, los perfiles y certificados de análisis.

Que el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al auto No. 2021012011 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.48. así como al Acta No. 05 de 2022 SEM, Numeral 3.4.2 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Que la Sala Especializada de Medicamentos emitió concepto mediante el acta No. 02 de año 2024 numeral 3.1.7.11, para el producto TYKONIB® 100 mg TABLETA, en la modalidad de importar y vender, Expediente: 20188515 y radicado: 20201165733 y conceptuó lo siguiente:

*“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:*

1. *El interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio in vivo mediante el Acta No. 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.48., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora*

**RESOLUCION No. 2024018774 DE 30 de Abril de 2024**  
**Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario**

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

*recomienda negar los estudios de bioequivalencia in vivo para el producto TYKONIB® Imatinib mesilato 400 mg, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, con domicilio en Formulation Division, Unit II, SY, No. 1277&1319 a 1324, Nandingama (Village & Mandal), Rangareddy District 509228, Telengana, India, frente al producto de referencia GLIVEC® 400 mg (Imatinib mesilato, equivalente a Imatinib 400 mg), fabricado por Novartis Europharm Limited, UK.*

*Lo anterior, por cuanto:*

*1.1 Los soportes allegados para el centro Panexell Clinical Lab. Private Limited donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio PCLPL-051-17 Versión 01, no cumplen con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. De acuerdo a lo anteriormente señalado, agencias de referencia para Colombia tales como FDA, EMA y OMS indican que los estudios clínicos y bioanalíticos realizados por Panexell Clinical Lab., no son aceptables debido a preocupaciones sobre la integridad de los datos; por ende, los patrocinadores que hayan conducido sus estudios en este centro deben proporcionar datos alternativos que demuestren la bioequivalencia.*

*1.2 Aunque el interesado declara que el tamaño del lote corresponde a no menos del 10% del tamaño de lote industrial, no indica el tamaño de este. (Numeral 7.3, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)*

*2. Adicionalmente, el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio para el estudio in vitro mediante el Acta No. 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.48., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, fabricados por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, India.*

*Lo anterior, por cuanto:*

*2.1. El estudio de bioequivalencia in vivo del producto TYKONIB® Imatinib mesilato 400 mg, con Radicado No. 20201177157, se negó como figura en esta Acta, por lo tanto, no es procedente aprobar los perfiles.*

*2.2. No se evidenció validación de la metodología analítica a pH 1.2 en el reporte de “Verificación del método analítico para el perfil de disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 400 mg”, identificado con código FARD/JUST/2021/036/00 (Allegado en Radicado de la respuesta auto 20211231292), ni tampoco en el reporte de “Validación del método analítico para disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 100 mg y 400 mg”, identificado con código FARD/PRT/VAL/1424/00. Se recuerda que la validación de la metodología analítica a pH 1.2 es indispensable, por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución a este medio de disolución.*

*2.3. Para el reporte de “Verificación del método analítico para el perfil de disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 400 mg”, identificado con código FARD/JUST/2021/036/00, no se evidenció el protocolo, datos primarios ni certificados de análisis de los estándares empleados.*

*2.4. Con respecto al reporte de “Validación del método analítico para disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 100 mg y 400 mg”, identificado con código FARD/PRT/VAL/1424/00, se evidenció en el parámetro de Precisión (Repetibilidad y Precisión Intermedia), que los resultados presentados en los puntos de tiempo de 5, 10, 15 y 20 minutos para los medios de disolución pH 4.5 y pH 6.8 en las concentraciones de 100 mg y 400 mg, fueron estadísticamente significativos entre sí, lo cual se verifica con los elevados valores obtenidos de porcentaje de coeficiente de variación (%RSD). Tampoco hay una justificación del valor de intervalo de confianza únicamente a los 20 minutos, (Folios 57-60, del anexo al radicado 20231020950).*

*2.5. Se evidenció en la validación allegada identificada con código FARD/PRT/VAL/1424/00 que se utilizaron 6 unidades, no obstante, los perfiles de disolución utilizaron 12 unidades.*

*2.6. No se evidenció soportes cromatográficos para los perfiles de disolución.*

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCION No. 2024018774 DE 30 de Abril de 2024**  
**Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario**

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

2.7. *En los perfiles de disolución a medio pH 6.8, para el lote 215/012, el coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de 5 minutos y 10 minutos son mayores al 20% y el punto de tiempo de 15 minutos es mayor al 10%. De igual manera, para el lote 2015/011, el coeficiente de porcentaje de variación en el punto de tiempo de 5 minutos es mayor al 20% (Folio 10 del anexo al Radicado 20231020950), (Numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016).*

2.8. *No allegan una justificación respecto al desarrollo de los perfiles de disolución del producto test con un lote diferente al biolote. Tampoco allegaron una caracterización del lote 215-011 que demostrara las mismas especificaciones tanto técnicas como instrumentales frente al biolote CT1605006B (Numeral 10.3.2.1., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).*

2.9. *No allega aclaración acerca el fabricante del producto terminado; ya que se evidenció que los certificados de análisis de los lotes 215/011 (Imatinib mesilato 400 mg tabletas) y 215/012 (Imatinib mesilato 100 mg tabletas), indican el domicilio: Formulation Division-III, Plot No. 12, Phase-IV, Industrial Park, Pashamylaram (Village), Patancheru (Mandal), Sangareddy District, Telengana 502 307, India., (Folios 1535-1542 del anexo al radicado 20231020950); sin embargo, la solicitud del radicado inicial 20201177157 y el certificado de análisis del biolote CT1605006B refieren el domicilio: Formulation Division, Unit II, SY, No. 1277&1319 a 1324, Nandingama (Village & Mandal), Rangareddy District 509228, Telengana, India., (Numerales 7.8 y 10.3.2.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).*

2.10. *No allega un soporte que certifique que el domicilio que desarrolló los perfiles de disolución y validación analítica: Formulation Division-III, Plot No. 12, Phase-IV, Industrial Park, Pashamylaram (Village), Patancheru (Mandal), Sangareddy District, Telengana 502 307, India., se encontraba certificado según lo indicado en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.*

2.11. *Aunque el interesado declara que el tamaño del lote corresponde a no menos del 10% del tamaño de lote industrial, no indica el tamaño de este. Adicionalmente, se evidenció en los certificados de análisis de los lotes 215/011 (Imatinib mesilato 400 mg tabletas) y 215/012 (Imatinib mesilato 100 mg tabletas), que el tamaño de lote es de 1000 tabletas (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)."*

Que, respecto al anterior concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, es claro el no cumplimiento de los requerimientos solicitados dentro del estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro presentado para los productos en evaluación, recomendando así negar los estudios para el producto TYKONIB® 100 mg (Imatinib mesilato 100 mg tabletas).

Ahora bien, es pertinente resaltar que los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro, son un criterio de calidad, el cual se debe demostrar sobre muestras de lotes fabricado de conformidad con las Buenas Prácticas de Manufactura y que la validez de estos estudios depende que se realice entre otros aspectos con las Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Documentación y de laboratorio, las cuales tienen como objeto asegurar que todos los productos farmacéuticos se ajusten de una manera aceptable en cuanto a seguridad, eficacia y calidad, así como todas las premisas y las prácticas empleadas en la fabricación cumpliendo con los criterios que permiten determinar las propiedades terapéuticas del producto para el tratamiento indicado.

De igual manera el certificado de aceptación de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante MSN Laboratories Private Limited con domicilio en India estuvo vigente hasta el 31 de diciembre de 2023.

Así las cosas, se concluye que el producto Tykonib 100 mg (Imatinib 100 mg tabletas), no cumple con lo señalado en el Artículo 21 del Decreto 677 de 1995, el cual dice: "La evaluación farmacéutica tiene por objeto conceptuar sobre la capacidad técnica del fabricante del proceso de fabricación y de la calidad del producto", además la Resolución 1124 de 2016, mediante la cual se establece la guía que contiene los criterios y requisitos para el estudio de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de medicamentos, se define el listado de los que deben presentarlos y así mismo, se establecen las condiciones de las Instituciones que los realicen.

En consecuencia y teniendo en cuenta que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento realizado por la administración, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCION No. 2024018774 DE 30 de Abril de 2024**  
**Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario**

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO: NEGAR** la solicitud del Registro Sanitario radicada bajo el No. 20201165733 de fecha 16/09/2020, para el producto TYKONIB 100 mg (Imatinib 100mg tabletas), en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED ubicado en Telangana, (India); por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR** por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTÍCULO TERCERO:** La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Se expide en Bogotá D.C., el 30 de Abril de 2024

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**Sandra Maria Montoya Escobar**  
**DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**  
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: jespinosar Revisó: cordina\_medicamentos