



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Productos farmacéuticos investigados en el Perú en el
periodo 2008 al 2012, que han logrado obtener
autorización de comercialización nacional e
internacional**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Angela del Carmen JUAREZ CAMPOS

ASESORES

Juan Jose PONCE COBOS

María Genoveva VARGAS HUILLCANINA

Lima, Perú

2019



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Juarez, A. Productos farmacéuticos investigados en el Perú en el periodo 2008 al 2012, que han logrado obtener autorización de comercialización nacional e internacional [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2019.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código Orcid del autor (dato opcional): No cuento con código Orcid

Código Orcid del asesor o asesores (dato obligatorio): 0000-0003-4148-5668

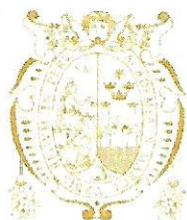
DNI del autor: 44521930

Grupo de investigación: No cuento con grupo de investigación

Instituto que financia parcial o totalmente la investigación: Autofinanciado

Ubicación geográfica donde se desarrollo la investigación. Debe incluir localidades y coordenadas geográficas: La investigación fue desarrollada en Lima a partir de los Ensayos clínicos realizados en el Perú.

Año o rango de años que la investigación abarcó: 2008-2015



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Productos Farmacéuticos Investigados en el Perú en el período 2008 al 2012, que han logrado obtener Autorización de Comercialización Nacional e Internacional

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

ANGELA DEL CARMEN JUAREZ CAMPOS

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

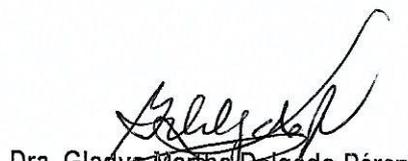
Diecisiete (17) sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 30 de setiembre de 2019


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Presidente


Dr. Víctor Crispín Pérez
Miembro


Dra. Gladys Martha Delgado Pérez
Miembro


Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"



DEDICATORIA

Dedico esta tesis:

A Dios, pues gracias a Él pude crecer en un hogar en donde nuestra principal fortaleza fueron los valores inculcados.

A mi madre, la mujer que me dio la vida; por ser mi gran ejemplo de coraje, esfuerzo y dedicación, por ser la mujer que con su inmenso amor supo guiarme para ser mejor cada día; y hoy que se encuentra en el cielo sé que desde allí comparte mi felicidad.

A mi padre por su gran amor y apoyo incondicional

A Freddy por ser mi compañero y consejero

Y a mi hijita Luana por ser el motor de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Ponce por todo su apoyo en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. María Vargas por sus recomendaciones y sugerencias en el desarrollo de esta tesis.

A los miembros del jurado, por sus consejos académicos y por el tiempo dedicado.

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

ABREVIATURAS Y SIGLAS

I. INTRODUCCIÓN	1
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	2
2. OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo General	3
2.2. Objetivos Específicos	3
II. GENERALIDADES	5
1. PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN	5
2. PRODUCTO FARMACÉUTICO	5
3. ENSAYO CLÍNICO	5
3.1. Fases de ensayos clínicos	6
3.1.1. Ensayos clínicos de fase I / Farmacología	7
3.1.2. Ensayos clínicos de fase II/Exploración terapéutica	8
3.1.3. Ensayos clínicos de fase III/Confirmación terapéutica	8
4. ORIGEN DE UN PRODUCTO	9
4.1. De síntesis química	9
4.2. De origen Biológico	9
5. PROCESO DE AUTORIZACIÓN DE UN NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO	11
5.1. Del desarrollo a la autorización de comercialización de un producto farmacéutico.	11

5.2. El rol de las agencias regulatorias en la aprobación de comercialización de nuevos productos farmacéuticos	12
5.3. Marco Regulatorio de los Estados Unidos	14
5.3.1. Proceso estándar de aprobación	15
5.3.2. Iniciativas reguladoras de la US-FDA para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos	17
5.4. Marco Regulatorio de la Unión Europea	22
5.4.1. Procedimiento centralizado	23
5.4.2. Procedimiento descentralizado y procedimiento de reconocimiento mutuo	27
5.4.3. Iniciativas reguladoras de la UE para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos	28
5.5. Marco Regulatorio de Japón	32
5.5.1. Iniciativas reguladoras de Japón para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos	37
5.6. Marco Regulatorio de Perú	39
5.6.1. El Registro Peruano de Ensayos Clínicos	41
5.6.2. Productos en Investigación de los Ensayos Clínicos Autorizados	42
5.6.3. Autorización de Comercialización en el Perú	43
5.6.4. Iniciativas reguladoras de Perú para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos	46
6. ESPECIALIDAD MÉDICA	47
III. MATERIALES Y MÉTODOS	48
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	48

2. MUESTRA	48
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	48
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	49
5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	49
5.1. ETAPA 1	49
5.2. ETAPA 2	50
5.3. ETAPA 3	51
IV. RESULTADOS	52
V. DISCUSIÓN	74
VI. CONCLUSIONES	82
VII. RECOMENDACIONES	85
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N° 1: Resumen de las etapas 1 y 2 de recolección de la información.	51
TABLA N° 2: Cuantificación de los ensayos clínicos autorizados en el Perú en el periodo 2008 al 2012, orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos en investigación por fase de ensayo clínico y año de aprobación.	52
TABLA N° 3: Relación entre la cantidad de ensayos clínicos orientados al estudio de un nuevo producto farmacéutico en investigación y el número de nuevos productos farmacéuticos en investigación.	53
TABLA N° 4: Cantidad de nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional e internacional a diciembre del año 2015	53
TABLA N° 5: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según fase de ensayo clínico realizada en el Perú.	54
TABLA N° 6: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según fase de ensayo clínico realizada en el Perú.	55
TABLA N° 7: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según especialidad médica y origen.	56

TABLA N° 8: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según fase de ensayo clínico realizada en el Perú. 57

TABLA N° 9: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según fase de ensayo clínico realizada en el Perú. 58

TABLA N° 10: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según especialidad médica y origen. 59

TABLA N°11: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según fase de ensayo clínico realizada en el Perú. 61

TABLA N° 12: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según fase de ensayo clínico realizada en el Perú. 61

TABLA N° 13: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según especialidad médica y origen. 62

TABLA N° 14: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según fase de ensayo clínico realizada en el Perú. 64

TABLA N° 15: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según fase de ensayo clínico realizada en el Perú	65
TABLA N° 16: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según especialidad médica y origen	66
TABLA N° 17: Comparación de las fechas de autorizados de comercialización nacional e internacional de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú.	68
TABLA N°18: Productos farmacéuticos investigados en el Perú, con autorización de comercialización internacional, pero no nacional.	70
TABLA N°19: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú con autorización de comercialización nacional.	71
TABLA N°20: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú con autorización de comercialización internacional, pero no nacional.	72

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA N° 1: Cuantificación de los ensayos clínicos autorizados en el Perú en el periodo 2008 al 2012, orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos en investigación por fase de ensayo clínico y año de aprobación.	52
GRÁFICA N° 2: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional, según especialidad médica.	56
GRÁFICA N° 3: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional, según su origen.	57
GRÁFICA N° 4: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos, según especialidad médica.	60
GRÁFICA N° 5: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos, según su origen.	60
GRÁFICA N° 6: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea, según especialidad médica.	63
GRÁFICA N° 7: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una	

autorización de comercialización en la Unión Europea, según su origen. 64

GRÁFICA N° 8: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón, según especialidad médica. 67

GRÁFICA N° 9: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón, según su origen. 67

GRÁFICA N°10: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú autorizados y no autorizados por DIGEMID. 73

RESUMEN

Objetivos: Identificar y cuantificar los productos farmacéuticos investigados en el Perú, cuyos ensayos clínicos fueron aprobados durante el periodo 2008 al 2012, que han logrado obtener autorización de comercialización nacional (en Perú) e internacional (en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón). **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el que se revisaron todos los ensayos clínicos del REPEC autorizados en el periodo 2008 al 2012, orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos en investigación, para finalmente determinar aquellos productos farmacéuticos que lograron obtener una autorización de comercialización nacional (en Perú) e internacional (en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón) al año 2015. **Resultados:** Se encontraron 140 ensayos clínicos orientados al estudio de 94 nuevos productos farmacéuticos investigados en Perú, de los cuales 27 obtuvieron una autorización de comercialización (23 se autorizaron en Estados Unidos, 21 en la Unión Europea, 17 en Japón y 14 en Perú). **Conclusiones:** Con el presente trabajo se logró identificar 27 productos farmacéuticos investigados en el Perú, cuyos ensayos clínicos fueron autorizados en el periodo 2008 al 2012, que obtuvieron autorizaciones de comercialización Nacional y/o internacional a diciembre del 2015, determinando que Estados Unidos fue el país que obtuvo mayor número de autorizaciones con 23 nuevos productos farmacéuticos, seguido por la Unión Europea con 21, Japón con 17 y finalmente Perú con 14 nuevos productos farmacéuticos autorizados.

Palabras claves: Ensayo clínico, producto farmacéutico en investigación, nuevo producto farmacéutico, autorización de comercialización nacional e internacional.

ABSTRACT

Objective: Identify and quantify the pharmaceutical products investigated in Peru, whose clinical trials were approved during the period 2008 to 2012, which have been able to obtain national (in Peru) and international (in the United States, European Union and Japan) marketing authorization. **Materials and methods:** An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study was conducted in which were reviewed all the clinical trials of the REPEC authorized in the period 2008 to 2012, oriented to the study of new pharmaceutical products in investigation, to finally determine those pharmaceutical products that managed to obtain a national marketing authorization (in Peru) and international (in the United States, the European Union and Japan) to the year 2015. **Results:** 140 clinical trials were found oriented to the study of 94 new pharmaceutical products investigated in Peru, of which 27 obtained a marketing authorization (23 were authorized in the United States, 21 in the European Union, 17 in Japan and 14 in Peru). **Conclusions:** With the present work it was possible to identify 27 pharmaceutical products investigated in Peru, whose clinical trials were authorized in the period 2008 to 2012, which obtained National and/or international marketing authorizations as of December 2015, determining the United States was the country that obtained the highest number of authorizations with 23 new pharmaceutical products, followed by the European Union with 21, Japan with 17 and finally Peru with 14 new authorized pharmaceutical products.

Keywords: Clinical trial, pharmaceutical product in research, new pharmaceutical product, national and international marketing authorization.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

BLA	: Solicitud de Licencia Biológica.
CDER	: Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos.
CHMP	: Comité de Medicamentos de Uso Humano.
CTA	: Solicitud de ensayo clínico.
DIGEMID	: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
EC	: Ensayo(s) clínico(s).
EEE	: Espacio Económico Europeo.
EE.UU.	: Estados Unidos.
EMA	: Agencia Europea de Medicamentos.
FFDCA	: Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos.
GCT	: Ensayos clínicos globales.
IMM	: Morbilidad irreversible o mortalidad.
IND	: Nuevo fármaco en investigación.
INS	: Instituto Nacional de Salud.
MAA	: Solicitud de autorización de comercialización.
MHLW	: Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar.
MINSA	: Ministerio de Salud.
NDA	: Solicitud(es) de nuevo(s) fármaco(s).
OGGIT	: Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica.
PDUFA	: Ley de tarifas para usuarios de medicamentos recetados.
PMDA	: Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón.
PNUME	: Petitorio Nacional Único de Medicamentos.
REPEC	: Registro Peruano de Ensayos Clínicos.
SAG	: Grupos de asesores científicos.
UE	: Unión Europea.
US-FDA	: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

I- INTRODUCCIÓN

El desarrollo de un nuevo producto farmacéutico involucra cuatro etapas distintas, tales como la etapa de descubrimiento, la etapa pre-clínica, la etapa clínica y finalmente la etapa de aprobación y registro ⁽¹⁾. Cada una de las etapas anteriores se realiza para garantizar la calidad, seguridad y eficacia del nuevo producto farmacéutico. Si al concluir los estudios clínicos, el nuevo producto farmacéutico investigado ha demostrado eficacia y seguridad con un balance beneficio riesgo positivo, se puede solicitar a una Autoridad Regulatoria de Productos Farmacéuticos, la autorización de comercialización o registro sanitario.

En este contexto, es fundamental considerar que la función primordial de las autoridades reguladoras de Productos Farmacéuticos es garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los nuevos productos propuestos para su aprobación. Además, los gobiernos también tienen la obligación de proporcionar a sus ciudadanos el acceso a los nuevos productos farmacéuticos y terapias cuando se necesitan; es por todo ello la importancia de realizar un análisis riguroso tanto cualitativo como cuantitativo de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que han logrado obtener autorización de comercialización otorgada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID); y de este modo realizar una comparación con respecto a las autorizaciones internacionales de estos mismos productos en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón.

En el Perú existen dos instituciones involucradas en el proceso de autorización de los ensayos clínicos y en la aprobación del producto farmacéutico para su comercialización que son el Instituto Nacional de Salud (INS) y la DIGEMID.

Cabe mencionar que desde el año 2003 el INS es el ente rector de Ensayos clínicos, quien a través de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGGIT) autoriza los ensayos clínicos realizados en el Perú; asimismo, desde el año 2007, a fin de facilitar el acceso a la información de los ensayos clínicos que se están desarrollando en el país, la OGGIT pone a disposición el Registro Peruano de Ensayos Clínicos (REPEC) que es una plataforma de acceso libre donde puede evidenciarse que para el periodo de estudio del presente trabajo de investigación, en el Perú se desarrollaron ensayos clínicos fase I, II y III, multicéntricos-multinacionales del cual nuestro país forma parte, orientados al estudio de un nuevo producto farmacéutico en investigación. Finalmente, mediante este trabajo de investigación se podrá determinar si realmente los ensayos clínicos de nuevos productos en investigación realizados en el Perú han servido para la autorización de comercialización de nuevos productos farmacéuticos.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Al no existir una base de datos donde se pueda visualizar que productos farmacéuticos investigados en la población del territorio nacional han recibido el otorgamiento de registros sanitarios en Perú, existe la necesidad de conocer si dichos productos farmacéuticos investigados en la población peruana, han sido registrados ante la autoridad regulatoria DIGEMID para su comercialización y uso a nivel nacional; y asimismo conocer si las autorizaciones nacionales de comercialización (registros sanitarios) han sido obtenidas en el momento oportuno; por tal motivo, también se vio la necesidad de hacer la comparación respecto a las fechas de autorización a nivel internacional (con Estados Unidos, la Unión Europea y Japón).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

2.1.1. Identificar y cuantificar los productos farmacéuticos investigados en el Perú, cuyos ensayos clínicos fueron aprobados durante el periodo 2008 al 2012, que han logrado obtener autorización de comercialización nacional (en Perú) e internacional (en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón).

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Cuantificar los ensayos clínicos autorizados en el Perú durante el periodo 2008-2012, orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos en investigación según fase de ensayo clínico y año de aprobación.

2.2.2. Identificar y cuantificar los productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional (en Perú) e internacional (en Estados Unidos, la Unión Europea y Japón) según:

- a- Fase de ensayo clínico aprobada.
- b- Especialidad médica.
- c- Origen químico o biológico.

2.2.3. Comparar las fechas de las autorizaciones de comercialización Nacionales e Internacionales de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú.

2.2.4. Identificar los productos farmacéuticos investigados en el Perú que han obtenido una autorización de comercialización internacional, pero no nacional.

2.2.5. Identificar las indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que han obtenido una autorización de comercialización Nacional e Internacional.

II- GENERALIDADES

1. PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN:

De acuerdo al reglamento de ensayos clínicos en el Perú (D.S. N° 021-2017-SA) un producto en investigación es un producto farmacéutico o dispositivo médico que se investiga o se utiliza como comparador en un ensayo clínico, incluidos los productos con registro sanitario cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre su uso autorizado ⁽²⁾.

2. PRODUCTO FARMACÉUTICO:

De acuerdo a la Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, un producto farmacéutico es un “Preparado de composición conocida rotulado y envasado uniformemente, destinado a ser usado en la prevención, diagnóstico, tratamiento y curación de una enfermedad, conservación, mantenimiento, recuperación y rehabilitación de la salud” ⁽³⁾.

3. ENSAYO CLÍNICO:

De acuerdo al reglamento de ensayos clínicos en el Perú (D.S. N° 021-2017-SA) se entiende por ensayo clínico toda investigación que se efectúe en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos; detectar las reacciones adversas; estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios productos en investigación, con el fin de determinar su eficacia y/o su seguridad ⁽²⁾.

3.1. Fases de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos tradicionalmente comprende cuatro fases diferentes: fases I, II, III y IV (Figura 1), pero debido a sus características de múltiples objetivos, muchas veces se designan no sólo como de fase I, por ejemplo, sino como de principio de la fase I (IA) o final de la fase I (IB), o tal vez como de fase I/II o fase II/III, dado que buscan estudiar varios aspectos fundamentales distintos ⁽⁴⁾.

La investigación de farmacología humana no está restringida a los ensayos de fase I. Puede ser un objetivo del ensayo incluso después que el fármaco se ha lanzado al mercado o en ensayos de fase IV ⁽⁴⁾.

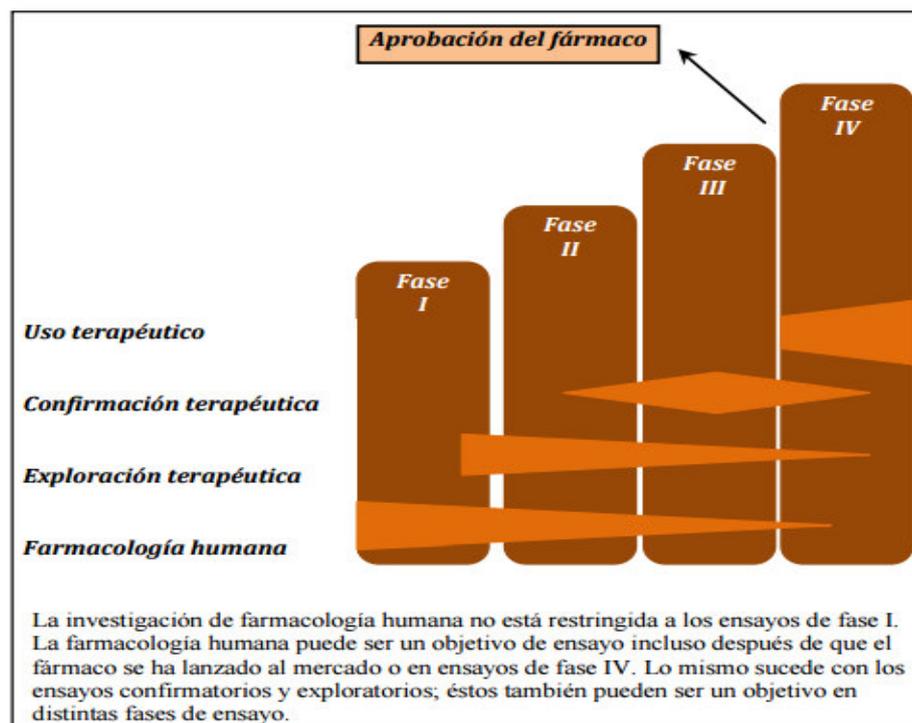


Figura 1: Fases de Ensayos Clínicos

Fuente: Karlberg J, Speers M (eds.) Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Hong Kong RP de China: Clinical Trial Magnifier; 2010.

Lo mismo sucede con los ensayos confirmatorios y exploratorios; éstos también pueden ser un objetivo en distintas fases de ensayo.

El número de ensayos de fases I a IV por producto en investigación varía según cada compuesto y especialmente según el área terapéutica. Se realizan en promedio entre 25 a 35 ensayos para un sólo producto en investigación ⁽⁴⁾. Cabe señalar que las fases I y II de estudios clínicos implican mayores desafíos tecnológicos y; por lo tanto, se concentran tanto en los Estados Unidos, Japón y Europa ⁽⁵⁾, mientras que en los países fármaco-emergentes se realiza con más frecuencia la fase III ⁽⁴⁾.

3.1.1. Ensayos clínicos de fase I / Farmacología

Primeros ensayos en seres humanos de un producto en investigación. Comprenden ensayos de farmacocinética y farmacodinamia para proporcionar información preliminar del efecto y la seguridad del producto llevado a cabo generalmente en voluntarios sanos o en algunos casos en pacientes, que orientan la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores ⁽²⁾.

Aunque los estudios de farmacología humana se identifican típicamente con la Fase I, también pueden estar indicadas en otros puntos de la secuencia de desarrollo. Los estudios en esta fase suelen tener objetivos no terapéuticos y como ya fue mencionado líneas arriba, pueden llevarse a cabo en voluntarios sanos o cierto tipo de pacientes, por ejemplo, pacientes con hipertensión leve. Los fármacos con toxicidad potencial significativa, por ejemplo, fármacos citotóxicos, se estudian por lo general en pacientes ⁽⁶⁾.

Cabe mencionar que en cada ensayo realizado en esta fase suelen participar entre 20 y 100 sujetos voluntarios sanos y/o pacientes⁽¹⁾.

3.1.2. Ensayos clínicos de fase II/Exploración terapéutica

El segundo estadio en la evaluación de un producto en investigación tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I, en pacientes afectados de una determinada enfermedad o condición patológica o en voluntarios sanos para estudios de prevención ⁽²⁾. En ellos participan entre 100 y 300 sujetos ⁽¹⁾.

3.1.3. Ensayos clínicos de fase III/Confirmación terapéutica

Los ensayos clínicos Fase III son aquellos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental, intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada ⁽²⁾. Tras demostrar que un fármaco es razonablemente eficaz, este se debe comparar con los tratamientos de referencia actuales para la afección pertinente en un ensayo que implique un número considerable de participantes (entre 500 a 3000 participantes en promedio). En algunos casos, como en los ensayos preventivos – p. ej., los ensayos de vacunas, de osteoporosis y cardiovasculares– el número necesario de participantes puede ascender a 20000. La duración puede variar de una semana a varios años. Por ejemplo, un ensayo de fase III para el tratamiento

de la gripe puede durar menos de una semana para un sólo participante del ensayo, mientras que un ensayo de fomento del crecimiento en niños puede durar 10 años, es decir, hasta que se alcance la estatura final de la adultez ⁽⁴⁾.

El objetivo de un ensayo de fase III confirmatorio como su nombre lo indica es confirmar la evidencia previa recopilada durante la fase exploratoria de pruebas clínica; es decir, que el fármaco es seguro y eficaz para su uso en la indicación y población de pacientes específicos. Esos estudios proporcionan la base de la aprobación para el lanzamiento al mercado ⁽⁴⁾.

4. ORIGEN DE UN PRODUCTO:

4.1. De síntesis química:

Históricamente, los productos farmacéuticos han sido moléculas pequeñas elaboradas químicamente; es decir, sintetizadas mediante reacciones químicas a partir de compuestos orgánicos y/o inorgánicos; por tal razón, son denominadas de síntesis química. Estas moléculas aún comprenden más del 90 por ciento de los medicamentos actualmente disponibles ⁽⁷⁾.

4.2. De origen Biológico:

Los productos farmacéuticos de origen biológico representan una de las fronteras más prometedoras de la medicina. Pero con la promesa de un gran progreso, vienen los desafíos importantes de desarrollar y fabricar estos productos farmacéuticos. Los productos de origen biológico se definen como "una molécula grande, típicamente derivada de células vivas y utilizada en el tratamiento, diagnóstico o prevención de enfermedades. Específicamente, la

mayoría de los productos farmacéuticos biológicos se desarrollan utilizando tecnología de ADN recombinante (ADNr). Se producen mediante ingeniería genética de células vivas para crear las proteínas necesarias en lugar de utilizar la síntesis química tradicional. Se crean mediante la adaptación o la explotación de los procesos que se encuentran dentro de los organismos vivos, y se elaboran dentro de células o microorganismos animales, como bacterias o levaduras. El resultado es que los productos biológicos son considerablemente más grandes que los productos farmacéuticos de síntesis química, a menudo entre 200 y 1000 veces su tamaño. Además, los productos biológicos son significativamente más complejos estructuralmente. Esto se traduce en productos farmacéuticos que son mucho más sensibles que los productos farmacéuticos de síntesis química para incluso cambios minuciosos en el proceso de fabricación, que pueden alterar su naturaleza y funciones terapéuticas ⁽⁷⁾.

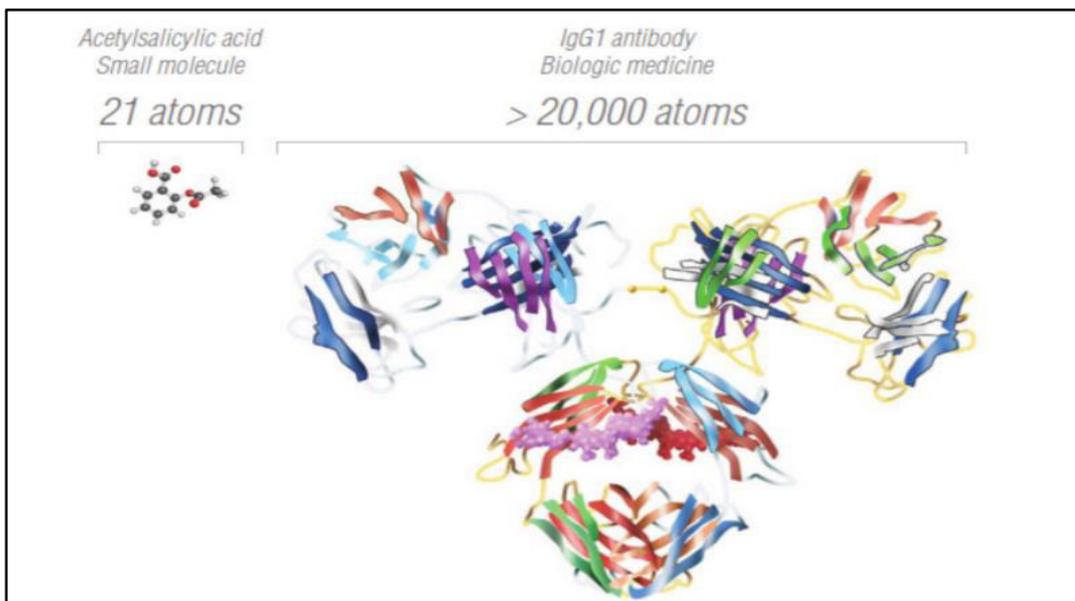


Figura 2: Comparación entre una molécula de síntesis química y una molécula de origen biológico.

Fuente: Lybecker K. The Biologics Revolution in the Production of Drugs. Fraser Institute; 2016.

5. PROCESO DE AUTORIZACIÓN DE UN NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO

5.1. Del desarrollo a la autorización de comercialización de un producto farmacéutico:

Durante décadas de innovación farmacéutica se han producido nuevos productos farmacéuticos que nos permiten tratar y prevenir enfermedades con mayor eficacia y seguridad, es así que para condiciones antes fatales hoy existen productos farmacéuticos que mejoran el pronóstico, la calidad y la sobrevivencia del paciente; pero para lograr ese resultado es necesario un proceso largo y costoso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos en donde por cada 5000 a 10 000 nuevos compuestos que ingresan a las pruebas preclínicas, solo uno es aprobado ⁽⁸⁾.

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos se inicia con la Fase de descubrimiento, en esta etapa se identifica una necesidad médica no cubierta y se plantean los siguientes cuestionamientos: ¿Qué sabemos de la enfermedad? ¿Qué opciones terapéuticas existen, en caso de haber alguna? ¿Cuentan los investigadores con la experiencia, la tecnología y los recursos económicos para resolver el problema? El descubrimiento de una nueva sustancia activa no es fácil, ya que se trata de un proceso largo y con una tasa de éxito muy baja. Aproximadamente, se estima que solo 250 de cada 10000 moléculas de la etapa de investigación básica pasan a la fase de investigación preclínica ⁽¹⁾. En la etapa preclínica se ensaya exhaustivamente el compuesto seleccionado en el laboratorio para confirmar que será segura su administración en humanos. Concretamente, lo que se pretende es averiguar cómo se distribuye o elimina el fármaco del organismo y conocer

sus efectos, a distintas dosis, en los órganos. La fase preclínica incluye ensayos en organismos vivos (in vivo) y en células o tejidos (in vitro), formulación del producto farmacéutico para uso en pruebas clínicas, estudios sobre farmacología y toxicología, cuyos resultados tienen que ser entregados a las agencias reguladoras correspondientes con el fin de obtener el permiso para empezar los ensayos clínicos en humanos ⁽¹⁾.

Desde la perspectiva de la industria farmacéutica, la revisión regulatoria de nuevos productos farmacéuticos es la culminación de un largo proceso de investigación y desarrollo que ha durado entre 10 y 12 años, y cuyo resultado define el éxito o el fracaso de un proyecto que representa una inversión de millones de dólares ⁽⁹⁾.

5.2. El rol de las agencias regulatorias en la aprobación de comercialización de nuevos productos farmacéuticos

Las agencias regulatorias en todo el mundo juegan un papel crítico en la asistencia sanitaria como evaluadores y aprobadores de las solicitudes presentadas por los patrocinadores para llevar a cabo ensayos clínicos y en última instancia para comercializar un producto farmacéutico para una indicación particular ⁽¹⁰⁾. En consecuencia, los reguladores tienen que encontrar el equilibrio adecuado entre la necesidad de garantizar que la toma de decisión se base en datos científicamente válidos y la necesidad de acceso a los nuevos productos farmacéuticos. Ellos tienen que hacer un balance entre las pruebas de eficacia y seguridad (con sus incertidumbres inherentes), teniendo en cuenta la necesidad del producto farmacéutico para el tratamiento de la enfermedad ⁽¹¹⁾.

En el escenario mundial, los países tienen diferentes requerimientos regulatorios para la aprobación de un nuevo producto farmacéutico ⁽¹²⁾, a pesar de ello todas las agencias regulatorias tienen los mismos objetivos y obligaciones para salvaguardar la salud pública al evaluar la seguridad, calidad y eficacia de los nuevos productos farmacéuticos antes de la autorización para su comercialización ⁽⁹⁾.

Algunos regímenes regulatorios pueden tener mayor aversión al riesgo, mientras que otros pueden dar prioridad a los beneficios potenciales. Ya sea que destaquen los riesgos o beneficios, estos pueden variar de un caso a otro. Como consecuencia de estos resultados diferentes de toma de decisiones regulatorias, los pacientes en un país pueden tener acceso a los productos farmacéuticos que otros no tienen. Leufkens presenta un ejemplo en la revocación de la aprobación de Avastin para el cáncer de mama metastásico por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US-FDA, por sus siglas en inglés); pues, aunque la US-FDA aprobó el producto farmacéutico originalmente para esta indicación, la evidencia de que no extiende la vida o no mejora la calidad de vida, al tiempo que aumenta el riesgo de efectos secundarios graves, impulsó la decisión posterior de la US-FDA. Sin embargo, Avastin permaneció aprobado para el cáncer de mama metastásico en otros países. Este tipo de situaciones contradictorias, algunas de ellas ampliamente publicitadas, pueden reducir la confianza pública en el sistema ⁽¹³⁾.

No cabe duda que un enfoque normativo único para la solicitud de autorización de comercialización de un nuevo producto farmacéutico aplicable a diversos países es de suma dificultad ya que la estructura, las estrategias,

prácticas, procesos y obligaciones legales y reglamentarias vigentes en cada agencia con el fin de llevar a cabo la revisión regulatoria y la consecución de los objetivos varía considerablemente ⁽⁹⁾.

Las autorizaciones de comercialización de nuevos productos farmacéuticos pueden contar con grandes intereses tanto de los pacientes que necesitan nuevas terapias medicinales y la industria farmacéutica ⁽¹¹⁾.

5.3. Marco Regulatorio de los Estados Unidos

La US-FDA supervisa la aprobación y regulación de los productos farmacéuticos que entran en el mercado de los Estados Unidos (EE. UU.) ⁽¹⁴⁾.

En 1906 el Congreso de los Estados Unidos aprobó la “Ley de Medicamentos y Alimentos” (Food and Drug Act, por sus términos en inglés) y durante el próximo medio siglo, el Congreso aprobó dos leyes importantes que expande la autoridad de la US-FDA. En 1938, después de la trágica muerte de más de 100 personas por un ingrediente tóxico contenido en el Elixir de Sulfanilamida ⁽¹⁵⁾, se aprobó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FFDCA, por su sigla en inglés) la cual exige que el medicamento debe demostrar seguridad antes de ser comercializado; luego, en 1962, a raíz de las muertes y los defectos congénitos de la talidomida comercializada en Europa, el Congreso aprobó la Enmienda de medicamentos Kefauver-Harris a la FFDCA, lo que aumentó las disposiciones de seguridad y exigió a los fabricantes que demostraran que los productos farmacéuticos también son eficaces⁽¹⁴⁾.

La FFDCA ha sido modificada muchas veces, lo que lleva a la misión actual de la US-FDA de garantizar a los estadounidenses que los productos

farmacéuticos sean seguros y eficaces. En las últimas décadas, EE.UU. ha aprobado leyes adicionales para impulsar la investigación y el desarrollo farmacéutico y para acelerar la aprobación de nuevos productos farmacéuticos⁽¹⁴⁾. La historia de la US-FDA en cuanto a sus leyes, regulación y la práctica en general refleja la tensión entre poner el producto farmacéutico a disposición del paciente y garantizar su seguridad y eficacia⁽¹⁴⁾.

En octubre de 1992 el Congreso aprobó la Ley de tarifas para usuarios de medicamentos recetados (PDUFA, por su sigla en inglés) en la cual se establece que la evaluación de medicamentos que era financiado enteramente por el Gobierno Federal de Estados Unidos sea también financiado por la industria farmacéutica. Los fondos se dedicaron a la contratación de nuevo personal con la finalidad de reducir los tiempos de evaluación. Como parte de ese esquema, PDUFA codificó las Solicitudes de nuevos fármacos (NDA, por su sigla en inglés) y de licencias biológicas (BLAs, por su sigla en inglés) en dos categorías de priorización de la US- FDA: revisión prioritaria y revisión estándar⁽¹⁵⁾.

5.3.1. Proceso estándar de aprobación

Excepto en circunstancias muy limitadas, la US-FDA requiere información de ensayos clínicos formalmente diseñados, realizados y analizados para proporcionar evidencia de la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico. Antes de iniciar los ensayos clínicos, el patrocinador del producto farmacéutico (por lo general su fabricante) debe presentar una solicitud de nuevo fármaco de investigación (IND, por sus siglas en inglés) a la US-FDA⁽¹⁴⁾, la cual es revisada para definir si se debe permitir el inicio de los ensayos clínicos⁽¹⁰⁾.

Tras la finalización de los ensayos clínicos llevados a cabo bajo un IND, se somete ante la US-FDA una solicitud de nuevo fármaco o una solicitud de licencia biológica. Cabe señalar que la NDA es presentada para los productos farmacéuticos de moléculas pequeñas (de síntesis química) y una solicitud de licencia biológica (BLA, por su sigla en inglés) para un producto biológico⁽¹⁰⁾.

Por lo general, los patrocinadores se reúnen con la US-FDA después de completar todos los ensayos clínicos para analizar el contenido y el formato de un NDA/BLA antes de su preparación. Estas reuniones pueden ser cruciales para que el patrocinador comprenda cómo facilitar mejor el proceso de revisión para una presentación determinada⁽¹⁰⁾.

Cuando se somete una NDA/BLA, la US-FDA tiene 60 días para decidir si aceptarlo para su revisión, o rechazarlo en caso exista cierta información requerida que no se encuentra. El objetivo del Centro de Evaluación e Investigación de medicamentos (CDER, por su sigla en inglés) de la US-FDA es revisar y tomar una decisión sobre al menos el 90% de las NDAs/BLAs de los productos farmacéuticos de revisión estándar dentro de los 10 meses posteriores a la aceptación de las solicitudes, y seis meses para los productos farmacéuticos prioritarios^(16,17) (Figura 3).

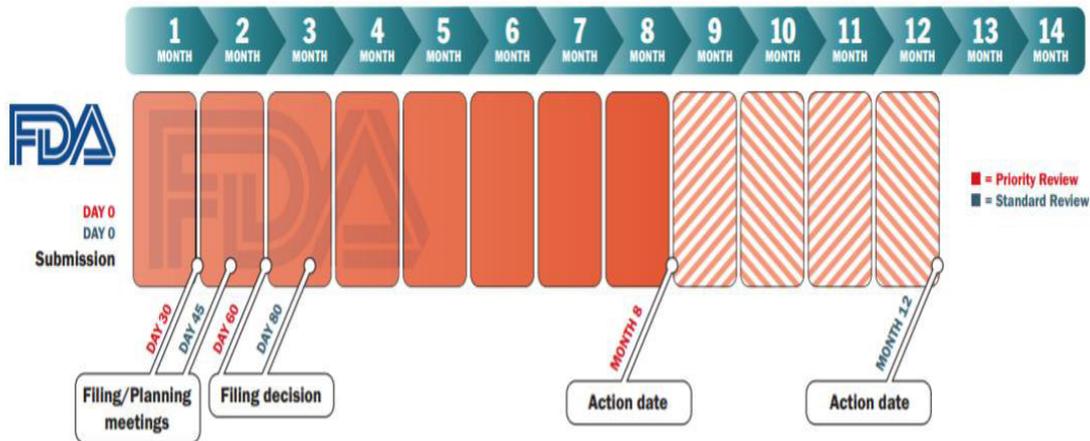


Figura 3: Línea de Tiempo para la Autorización de Nuevos Productos farmacéuticos por la US-FDA.

Fuente: Beishon M. Approval rating: how do the EMA and FDA compare? CancerWorld; 2014.

5.3.2. Iniciativas reguladoras de la US-FDA para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos

Designación de Revisión Prioritaria:

El beneficio principal de la revisión prioritaria es la reducción de cuatro meses en el tiempo de revisión proyectado de la US-FDA. La US-FDA pretende completar la revisión de un compuesto con denominación de revisión prioritaria en un plazo de seis meses ⁽¹⁵⁾.

Una solicitud para un producto farmacéutico recibirá una designación de revisión prioritaria si está orientado a tratar una afección grave y, si se aprueba, proporcionaría una mejora significativa en la seguridad o la eficacia ⁽¹⁷⁾.

Mecanismo de aprobación acelerado

En diciembre de 1992, la US-FDA también creó el mecanismo de aprobación acelerado. Este mecanismo es aplicado en la aprobación de nuevos productos farmacéuticos para enfermedades graves o potencialmente mortales que proporcionan un beneficio terapéutico significativo para los pacientes sobre los tratamientos existentes ⁽¹⁵⁾. La

vía de aprobación acelerada se ha utilizado principalmente en entornos en los que el curso de la enfermedad es largo y se requeriría un período de tiempo prolongado para medir el beneficio clínico previsto de un producto farmacéutico. Por ejemplo, la aprobación acelerada se ha utilizado ampliamente en la aprobación de productos farmacéuticos para tratar una variedad de cánceres y la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), donde el efecto sobre el crecimiento tumoral o la carga viral se puede evaluar rápidamente, pero demostrar un efecto sobre la supervivencia o la morbilidad; por lo general, requiere ensayos prolongados y, a veces, extensos debido a la duración del curso de la enfermedad típica ⁽¹⁷⁾.

Las disposiciones de la aprobación acelerada establecen que la US-FDA podrá permitir la aprobación de un producto para una enfermedad o condición grave o potencialmente mortal cuando se determine que el producto tiene un efecto sobre una variable de evaluación alternativa que tiene una probabilidad razonable de predecir el beneficio clínico, o en un criterio de valoración clínico que puede ser medido antes de la morbilidad irreversible o mortalidad (IMM); es decir, una probabilidad razonable de predecir un efecto sobre la morbilidad irreversible o mortalidad u otro beneficio clínico, teniendo en cuenta la gravedad, rareza, o la prevalencia de la condición y la disponibilidad o la falta de tratamientos alternativos. Por ejemplo, un estudio podría evaluar el efecto de un tratamiento sobre la supervivencia libre de progresión en lugar de la mortalidad ⁽¹⁷⁾. El uso de una variable indirecta puede reducir considerablemente la duración de un ensayo donde la

enfermedad necesitaría un largo periodo de tiempo para progresar al último criterio de valoración de eficacia clínica, como es la mortalidad⁽¹⁵⁾. Cabe señalar que luego de que un producto haya sido autorizado mediante aprobación acelerada, se deben realizar ensayos confirmatorios posteriores a la comercialización para verificar y describir el efecto previsto sobre la IMM u otro beneficio clínico⁽¹⁷⁾.

Designación de Vía Rápida (Fast track)

La Designación de Vía Rápida se implementó en 1997 con la aprobación de la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 1997 (FDAMA)⁽¹⁵⁾. La Designación de Vía Rápida es un proceso diseñado para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de productos farmacéuticos para tratar enfermedades graves y cubrir una necesidad médica insatisfecha. El objetivo es conseguir nuevos productos farmacéuticos importantes para el paciente lo más pronto posible⁽¹⁸⁾.

Determinar si una afección es grave es una cuestión de juicio, pero generalmente se basa en si el medicamento tendrá un impacto en factores tales como la supervivencia, el funcionamiento diario o la probabilidad de que la afección, si no se trata, progrese de una condición menos severa a una más grave. El SIDA, el Alzheimer, la insuficiencia cardíaca y el cáncer son ejemplos de afecciones graves. Sin embargo, enfermedades como la epilepsia, la depresión y la diabetes también se consideran afecciones graves⁽¹⁸⁾.

Cubrir una necesidad médica no satisfecha se define como proporcionar una terapia donde no existe ninguna o proporcionar una terapia que puede ser potencialmente mejor que la terapia disponible⁽¹⁸⁾.

Cualquier medicamento que se esté desarrollando para tratar o prevenir una afección sin terapia actual obviamente está dirigido a una necesidad insatisfecha. Si hay terapias disponibles, un medicamento de vía rápida debe mostrar alguna ventaja sobre la terapia disponible⁽¹⁸⁾.

La Designación de Vía Rápida debe ser solicitada por la compañía farmacéutica. La solicitud puede ser iniciada en cualquier momento, durante el proceso de desarrollo del producto farmacéutico. La US-FDA revisa la solicitud y toma una decisión dentro de los sesenta días, luego de evaluar si el producto farmacéutico cubre una necesidad médica insatisfecha en una condición seria ⁽¹⁸⁾.

Una vez que un producto farmacéutico recibe la designación de Vía Rápida, se fomenta una comunicación temprana y frecuente entre la US-FDA y la compañía farmacéutica durante el curso de todo el proceso de desarrollo y revisión del producto farmacéutico. La frecuencia de la comunicación asegura que las preguntas y los problemas se resuelvan rápidamente, y esto conduce a la aprobación temprana del producto farmacéutico y el acceso a los pacientes ⁽¹⁸⁾.

Designación de terapia innovadora (Breakthrough therapy)

Por último, se creó la designación terapia innovadora en el año 2012, a través de la Ley de Innovación y Seguridad de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDASIA). El establecimiento de este nuevo programa permite acelerar el desarrollo y revisión de nuevos fármacos para enfermedades graves, cuando existe evidencia clínica preliminar de que el fármaco puede proporcionar una mejora sustancial con respecto a una terapia existente ⁽¹⁵⁾.

A diferencia de la información que podría respaldar la designación de vía rápida (Fast track), que podría incluir una justificación teórica, una justificación mecanicista (basada en datos no clínicos) o evidencia de actividad no clínica, la designación de terapia innovadora requiere evidencia clínica preliminar de un efecto de tratamiento que puede representar una mejora sustancial con respecto a las terapias disponibles para el tratamiento de una afección grave. Para los fines de la designación de terapia innovadora, la evidencia clínica preliminar significa evidencia suficiente para indicar que el producto farmacéutico puede demostrar una mejora sustancial en la efectividad o seguridad con respecto a las terapias disponibles, pero en la mayoría de los casos no es suficiente para establecer la seguridad y la eficacia para los fines de aprobación. La US-FDA espera que dicha evidencia se derive generalmente de los ensayos de fase 1 o 2. La información no clínica podría respaldar la evidencia clínica de la actividad farmacológica. En todos los casos, la evidencia clínica preliminar que demuestre que el producto farmacéutico puede representar una mejora sustancial con

respecto a la terapia disponible debe incluir un número suficiente de pacientes para que se considere creíble ⁽¹⁷⁾.

Los nuevos productos farmacéuticos que califican para la designación de terapia innovadora reciben más beneficios que los productos de Fast Track, ya a que los patrocinadores de los productos con designación de terapia innovadora disfrutan de una relación más estrecha y de mayor colaboración con la US-FDA ⁽¹⁵⁾.

5.4. Marco Regulatorio de la Unión Europea

El sistema de regulación europea de productos farmacéuticos se basa en una red de alrededor de 50 autoridades reguladoras de los 31 países del Espacio Económico Europeo (EEE) (28 Estados miembros de la UE más Islandia, Liechtenstein y Noruega), la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés). Esta red es la que hace que el sistema regulador de la Unión Europea (UE) sea único ⁽¹⁹⁾.

La red se apoya en un conjunto de miles de expertos procedentes de toda Europa, lo cual le permite abastecerse de los mejores conocimientos científicos disponibles para la regulación de productos farmacéuticos en la UE y ofrecer asesoramiento científico de la más alta calidad ⁽¹⁹⁾.

La diversidad de los expertos que participan en la regulación de los productos farmacéuticos en la UE fomenta el intercambio de conocimientos, ideas y mejores prácticas entre los científicos que luchan por los más altos estándares para la regulación de productos farmacéuticos ⁽¹⁹⁾.

De manera similar a las exigencias de los EE.UU., existen dos etapas regulatorias para que un producto farmacéutico se apruebe para su comercialización en la

Unión Europea. Estas dos etapas corresponden a la solicitud de ensayo clínico (CTA, por su sigla en inglés) y la solicitud de autorización de comercialización (MAA, por su sigla en inglés). Las solicitudes de ensayos clínicos son aprobadas a nivel de los Estados miembros del Espacio Económico Europeo, mientras que las solicitudes de autorización de comercialización se pueden aprobar a nivel de los Estados miembros o a nivel centralizado (una sola autorización para todos los Estados miembros) según corresponda ⁽²⁰⁾.

El sistema europeo ofrece diferentes rutas para la autorización de comercialización de productos farmacéuticos ⁽²¹⁾:

5.4.1. Procedimiento centralizado:

El procedimiento centralizado permite la autorización de productos farmacéuticos a todo el mercado de la Comunidad Europea a través de una solicitud y evaluación únicas por parte de la EMA. El procedimiento se estableció en el Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo el 31 de marzo del 2004 ⁽²¹⁾.

El uso del procedimiento centralizado es obligatorio para: productos farmacéuticos de uso humano que contengan una sustancia activa nueva para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); cáncer; diabetes; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades autoinmunes, trastornos inmunitarios y enfermedades virales. Productos farmacéuticos derivados de procesos biotecnológicos, como la ingeniería genética; productos farmacéuticos para terapia avanzada, como la terapia génica, la terapia celular somática o productos farmacéuticos de ingeniería tisular;

los productos farmacéuticos huérfanos (productos farmacéuticos para las enfermedades raras); medicamentos veterinarios utilizados como potenciadores de crecimiento o rendimiento. El procedimiento es opcional para otros productos farmacéuticos que contienen nuevas sustancias activas para indicaciones distintas de las mencionadas anteriormente; que son una innovación terapéutica, científico o técnico significativo; o cuya autorización es de interés de la salud pública ⁽²²⁾.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por su sigla en inglés) de la EMA lleva a cabo una evaluación científica de la solicitud y da una recomendación sobre si debe o no conceder una autorización de comercialización ⁽²⁰⁾. El plazo de este procedimiento es de 210 días seguido de una decisión vinculante de la Comisión Europea quien deberá emitir su decisión final 67 días después de la recepción del dictamen del CHMP. A la conclusión del procedimiento, el solicitante termina, ya sea con una aprobación para comercializar el producto en todos los Estados miembros o la negativa a comercializar el producto en cualquier Estado Miembro de la Unión Europea ⁽²³⁾. Cabe señalar que la Comisión Europea da a conocer su decisión mediante la publicación de un Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR, por su sigla en inglés) ⁽²¹⁾.

Tras la validación de una solicitud centralizada (dentro de los 20 días siguientes a la recepción), se presenta al CHMP para iniciar una revisión formal. El CHMP nombra a uno de sus miembros para que actúe como evaluador, y también un segundo miembro para actuar como co-evaluador. El CHMP también es asistido, si es requerido, por grupos de asesores científicos (SAG, por su sigla en inglés), cada uno de ellos

compuestos por expertos académicos externos e independientes en un área terapéutica designada, y grupos de expertos de la EMA conformado por evaluadores de las agencias nacionales. El CHMP puede consultar a los SAG sobre una amplia gama de temas generales y específicos y, por lo tanto, son poco comparables a los comités asesores de la US-FDA ⁽²³⁾.

Tanto el evaluador y el co-evaluador circulan sus informes de evaluación por separado a los miembros del CHMP el día 80 desde el inicio del procedimiento. Los miembros del CHMP proporcionan sus comentarios y siguiendo el debate plenario, se realiza una lista consolidada final de preguntas por el CHMP en el día 120 y se comunica al solicitante. El reloj del procedimiento se detiene, por lo general durante un máximo de 3 meses. Esta lista consolidada de preguntas incluye objeciones importantes, los puntos de aclaración y cambios en el plan de gestión de Riesgo ⁽²³⁾.

Tras la recepción de las respuestas del solicitante, el reloj se reinicia (día 121) y los evaluadores preparan un informe de evaluación conjunto de las respuestas. Cualquier problema identificado se discute en el día 180 durante la reunión plenaria del CHMP. Si todavía existen más asuntos pendientes o sin resolver, el reloj se detiene de nuevo. Los solicitantes deben responder normalmente dentro de 1 mes, pero en circunstancias excepcionales se puede conceder máximo 2 meses para su respuesta si es justificado por el solicitante y aceptado por el CHMP. El día 181 es la nueva puesta en marcha del reloj cuando la respuesta se evalúa y puede

tener lugar una explicación oral. El día 210 o antes, el CHMP adopta su dictamen ⁽²³⁾.

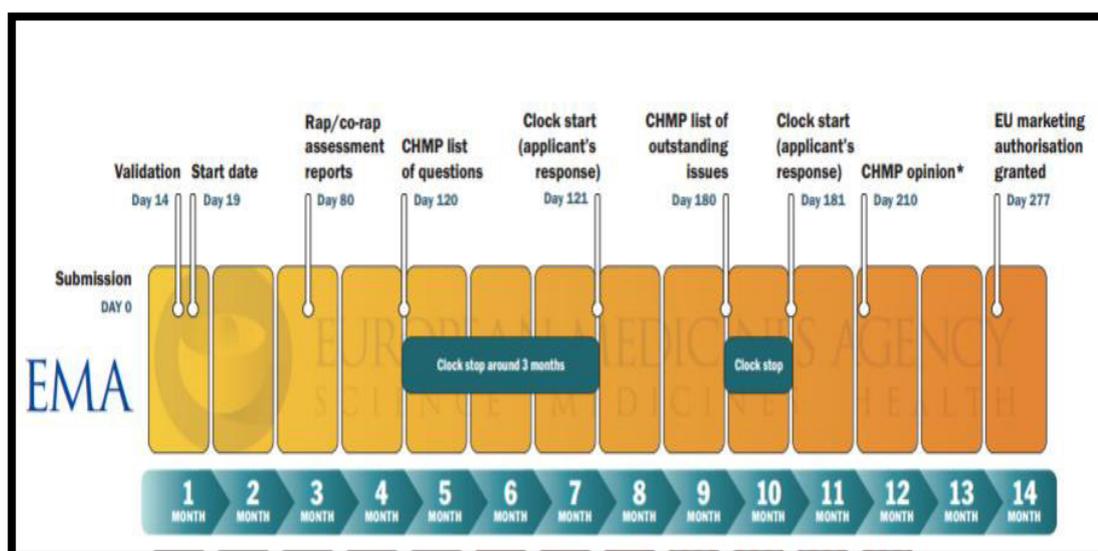


Figura 4: Línea de Tiempo para la Autorización de un Nuevo producto farmacéutico en la Unión Europea.

Fuente: Beishon M. Approval rating: how do the EMA and FDA compare? CancerWorld [Revista en Internet] 2014.

En promedio, la EMA tarda alrededor de seis meses más que la US-FDA incluyendo el tiempo de la Comisión Europea, para aprobar un nuevo producto farmacéutico. Esto se debe principalmente a la pérdida de tiempo de parada del reloj (periodo en el que se deja de contar el tiempo de evaluación) y el retraso entre conseguir una opinión positiva del CHMP y la aprobación de la Comisión Europea ⁽²⁴⁾.

Además, en los Estados Unidos casi todos los productos farmacéuticos contra el cáncer están aprobados bajo revisión prioritaria, mientras que la EMA rara vez utiliza una evaluación acelerada ⁽²⁴⁾.

Una vez concedida la autorización de comercialización centralizada por la Comisión Europea, ésta es válida en todos los Estados miembros de la UE. Esto permite que el titular de autorización de comercialización pueda comercializar el producto farmacéutico y ponerlo a disposición de los

pacientes y los profesionales de la salud en toda la UE sobre la base de una única autorización de comercialización ⁽²¹⁾.

Hoy en día, la gran mayoría de los nuevos productos farmacéuticos innovadores, pasan a través del procedimiento centralizado de autorización para poder ser comercializados en la UE ⁽²²⁾.

5.4.2. Procedimiento descentralizado y procedimiento de reconocimiento mutuo

Cuando una empresa quiere autorizar un producto farmacéutico en varios Estados miembros, se puede utilizar uno de los siguientes procedimientos: el procedimiento descentralizado donde las empresas pueden solicitar la autorización simultánea de un producto farmacéutico en más de un Estado miembro de la UE si éste aún no ha sido autorizado en ningún país de la UE y si no entra dentro del ámbito obligatorio del procedimiento centralizado; o el procedimiento de reconocimiento mutuo, donde las empresas que cuentan con un producto farmacéutico autorizado en un Estado miembro de la UE pueden solicitar esta autorización para ser reconocida en otros países de la UE. Este último proceso permite a los Estados miembros basarse en evaluaciones científicas de los demás ⁽¹⁹⁾. Cabe señalar que estos dos procedimientos no serán detallados a profundidad en ese trabajo de investigación, por no ser aplicables.

5.4.3. Iniciativas reguladoras de la UE para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos

Evaluación acelerada:

La evaluación acelerada reduce el plazo del CHMP de la EMA para revisar una solicitud de autorización de comercialización. Las aplicaciones pueden ser elegibles para la evaluación acelerada si el CHMP decide que el producto es de gran interés para la salud pública y la innovación terapéutica. El proceso acelerado de evaluación permite que la EMA pueda revisar una solicitud de autorización de comercialización en 150 días en lugar de 210 días ⁽²⁵⁾.

Cabe mencionar, que la revisión prioritaria de la FDA (tiempo de revisión de 6 meses) es equivalente a la evaluación acelerada del CHMP (tiempo de revisión de 150 días) ⁽²³⁾.

Autorización en circunstancias excepcionales

La autorización de comercialización podrá concederse en circunstancias excepcionales cuando el solicitante de la autorización de comercialización sea incapaz de proporcionar datos completos sobre eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso debido a una de las siguientes razones:

- la indicación es muy rara;
- el estado actual de los conocimientos científicos necesarios para proporcionar una información completa es insuficiente;
- no sería ético recoger dicha información.

Una vez que la autorización en circunstancias excepcionales es concedida, el solicitante estará sometido a obligaciones específicas tales como presentar estudios adicionales de eficacia o seguridad; asimismo, pueden haber restricciones en el entorno en el que el producto se usa (por ejemplo, pacientes hospitalizados o ambulatorios) y pueden haber requisitos adicionales para el prospecto y la información médica del producto ⁽²¹⁾.

Autorización de comercialización condicional

Los productos farmacéuticos son elegidos para la autorización de comercialización condicional por la EMA si pertenecen a una de las tres categorías siguientes:

- productos farmacéuticos destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o enfermedades que amenazan la vida;
- productos farmacéuticos para ser utilizados en situaciones de emergencia;
- productos farmacéuticos designados como huérfanos;

Asimismo, la autorización de comercialización condicional puede ser concedida si el CHMP considera que se cumplen todos los requisitos siguientes:

- la relación beneficio-riesgo del producto farmacéutico debe ser positiva;

- el solicitante deberá ser capaz de proporcionar posteriormente los datos completos;
- deberá cubrir las necesidades médicas no satisfechas;
- el beneficio para la salud pública deberá superar los riesgos debido a la necesidad de más datos ⁽²¹⁾.

Las autorizaciones de comercialización condicionales son válidas por un año y pueden ser renovadas. Y una vez que se han obtenido datos completos sobre el producto, la autorización de comercialización condicional se puede convertir en una autorización de comercialización normal ⁽²¹⁾.

Finalmente, es importante hacer una distinción entre una aprobación en circunstancias excepcionales y una autorización de comercialización condicional. Una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales no es otorgada cuando una autorización de comercialización condicional es más apropiada. Una autorización de comercialización condicional se otorga, por ejemplo, en ausencia de datos clínicos completos cuando es probable que el solicitante esté en condiciones de proporcionar dichos datos en un breve período de tiempo⁽²⁶⁾.

Medicamentos prioritarios - PRIME

Si bien este esquema regulatorio aún no se implementaba durante el periodo de estudio del presente trabajo de investigación, es importante destacar que en la búsqueda de ofrecer productos farmacéuticos seguros

y eficaces a los pacientes tan pronto como sea posible, en el año 2016 la EMA ha creado un nuevo esquema regulatorio denominado PRIME.

PRIME es un esquema introducido con el objetivo de mejorar el apoyo para el desarrollo de productos farmacéuticos que se dirigen a una necesidad médica insatisfecha ⁽²⁷⁾.

Este sistema se basa en una mayor interacción y diálogo anticipado con los desarrolladores de productos farmacéuticos prometedores, para optimizar los planes de desarrollo y acelerar la evaluación. Esto permitirá que los pacientes se beneficien tan pronto como sea posible de las terapias que pueden mejorar significativamente su calidad de vida ⁽²⁷⁾.

A través de PRIME, la Agencia ofrece apoyo proactivo y temprano a los desarrolladores de productos farmacéuticos para optimizar la generación de datos fiables sobre los beneficios y riesgos de un producto farmacéutico y permitir la evaluación acelerada de las solicitudes ⁽²⁷⁾.

PRIME se basa en las herramientas y marco normativo vigente ya disponibles, tales como asesoramiento científico y la evaluación acelerada. Esto significa que los desarrolladores de un producto farmacéutico que se beneficiaron de PRIME pueden esperar ser elegidos para la evaluación acelerada en el momento de la solicitud de autorización de comercialización ⁽²⁷⁾.

Para ser aceptado como PRIME, un producto farmacéutico tiene que demostrar su potencial para abordar una necesidad médica insatisfecha y traer una importante ventaja terapéutica para los pacientes. Una vez que un producto farmacéutico candidato ha sido seleccionado para PRIME, la

EMA nombra a un evaluador de la CHMP, organiza una reunión inicial con los expertos de sus comités científicos, asigna un punto de contacto de la EMA y proporciona asesoramiento científico ⁽²⁷⁾.

5.5. Marco Regulatorio de Japón

Al igual que la US-FDA, la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón (PMDA) regula los productos farmacéuticos en un solo país o jurisdicción. La agencia tiene un enfoque sobre el ciclo de vida de los productos farmacéuticos, centrándose en tres áreas clave: "servicios de socorro para los efectos adversos contra la salud, análisis de productos, y las medidas de seguridad posteriores a la comercialización." Debido a que la Agencia se encarga de proporcionar una compensación de alivio para los pacientes que sufren reacciones adversas a los productos farmacéuticos e infecciones causadas por los productos farmacéuticos, este "triángulo de seguridad" es exclusivo de Japón⁽¹⁰⁾.

En Japón, al igual que en la Unión Europea y Estados Unidos, una vez que se completa las tres fases de ensayo clínico, el fabricante debe presentar una Solicitud de Nuevo Fármaco (NDA, por su sigla en inglés) a la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (PMDA, por su sigla en inglés) ⁽²⁸⁾. Durante el proceso de revisión, los evaluadores intercambian opiniones con expertos externos (Discusiones de expertos) para garantizar que se realicen revisiones más efectivas haciendo uso de su experiencia avanzada ⁽²⁹⁾.

Después de la revisión y evaluación, la PMDA proporciona una recomendación y envía la solicitud para la aprobación del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW, por su sigla en inglés). El MHLW es la autoridad reguladora que emite

la aprobación o rechazo de la NDA en Japón (Figura 5) ⁽²⁸⁾, previamente asesorado por su Consejo de Asuntos Farmacéuticos y Sanidad de los Alimentos (PAFSC, por sus siglas en inglés) ⁽³²⁾.

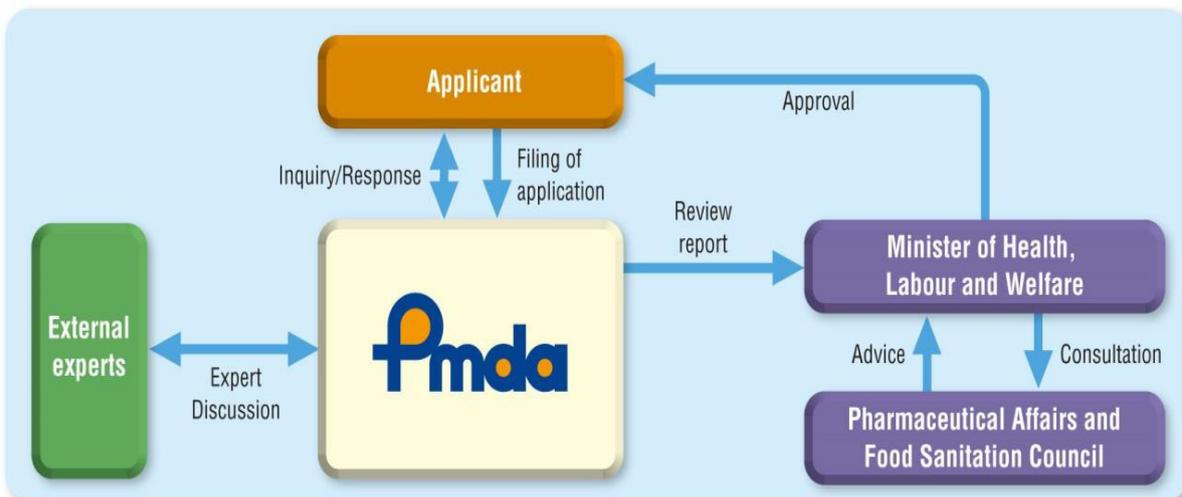


Figura 5: Esquema de autorización de un nuevo producto farmacéutico en Japón.
Fuente: Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios de Japón.

Una vez que un producto farmacéutico gana la aprobación del MHLW, entra en la lista del Seguro Nacional de Salud de Japón “National Health Insurance” (NHI, por sus siglas en inglés) para la fijación de precios. El proceso estándar de revisión de productos farmacéuticos lleva 12 meses ⁽²⁸⁾ (excluyendo el tiempo tomado por los solicitantes para preparar sus respuestas, etc.) ⁽³²⁾, mientras que la revisión prioritaria lleva nueve meses ⁽²⁸⁾.

Cabe señalar que el método de revisión de nuevos productos farmacéuticos, en sí mismo es similar entre la US-FDA, la EMA y la PMDA en relación con una evaluación del riesgo - beneficio de tratamientos nuevos y emergentes. Todas estas autoridades revisan los datos no clínicos, así como los ensayos clínicos bajo la armonización regulatoria internacional ⁽³⁰⁾.

Sin embargo, el PMDA podría tener una interpretación diferente, incluso en datos similares presentados a la US-FDA y la EMA, y cada autoridad regulatoria, a

veces puede llegar a conclusiones diferentes. En general, el PMDA requiere la presentación de datos para sujetos japoneses, incluso si un producto farmacéutico ya ha sido aprobado y utilizado en otros países. Es decir, la revisión regulatoria otorga una importancia significativa a la recopilación de datos japoneses independientemente de la acumulación de datos en otros países ⁽³⁰⁾.

Como se muestra en la Figura 6, los nuevos productos farmacéuticos suelen obtener su primera aprobación en otros países como los EE.UU. y la UE. Las compañías farmacéuticas responsables pueden tener ya la aprobación con respecto a la seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos a través de ensayos clínicos en pacientes no japoneses. Sin embargo, si los ensayos clínicos no incluyen pacientes japoneses, la PMDA requiere la realización de nuevos ensayos clínicos en Japón. Después de la finalización de estos ensayos clínicos, la compañía puede presentar una solicitud de nuevo fármaco (NDA, por su sigla en inglés), que generalmente provoca una aprobación tardía en Japón ⁽³⁰⁾.

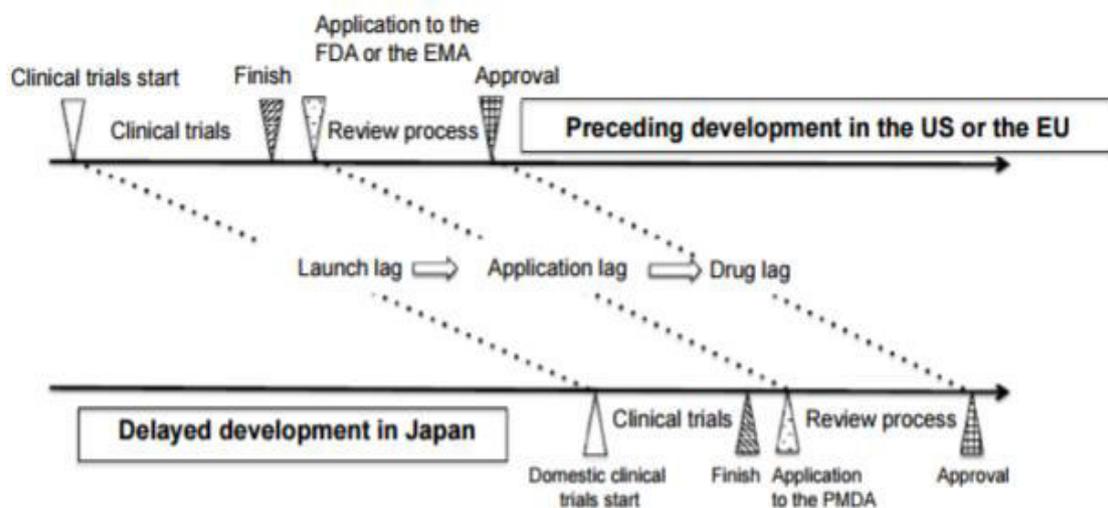


Figura 6: Modelo de desarrollo típico de Productos farmacéuticos en Japón

Un nuevo producto farmacéutico se aprueba por lo general en los Estados Unidos o la Unión Europea antes que en Japón por varios años; esta situación es denominada el "retraso de fármacos" (o drug lag, por su denominación en inglés).

Fuente: Tanimoto T. A perspective on the benefit-risk assessment for new and emerging pharmaceuticals in Japan. Drug Design, Development and Therapy [Revista en Internet] 2015.

La razón para el uso de sujetos japoneses es confirmar diferencias étnicas en cuanto a farmacocinética, eficacia, problemas de seguridad y antecedentes médicos ⁽³⁰⁾.

La presentación de información clara y completa a las autoridades regulatorias a nivel global es una piedra angular para el éxito de las solicitudes regulatorias y de las autorizaciones posteriores. El compromiso adecuado con las autoridades durante el desarrollo del producto es un factor clave que contribuye a ese éxito. Japón es un importante mercado farmacéutico y como otros organismos reguladores, la PMDA tiene el deseo de involucrarse con la industria farmacéutica y reducir los retrasos en el mercado que han sido un tema histórico; por tal motivo, en esa búsqueda de logro de objetivos la PMDA ofrece un servicio de consulta para ensayos clínicos, estrategias de investigación y desarrollo, incluyendo vías de revisión prioritaria ⁽³¹⁾.

Retraso de fármacos en Japón

Durante más de una década, las regulaciones farmacéuticas han recibido serias críticas por los retrasos de aprobación en Japón en comparación con otros países. El problema del retraso de los productos farmacéuticos se ha convertido en una preocupación importante no solo entre las compañías farmacéuticas y los profesionales de la salud, sino también para el público en general ⁽³⁰⁾.

Por ejemplo, en marzo del 2007, se aprobó en los Estados Unidos el anticuerpo monoclonal eculizumab (Soliris®), utilizado para una enfermedad rara. En el momento de la revisión de la normativa japonesa para su aprobación en octubre del 2009, el producto farmacéutico ya había sido aprobado en 33 países. Aunque varios estudios de fase III se habían realizado en otros países, la regulación

japonesa requirió la presentación de estudios de fase II internos y el retraso en el lanzamiento de los ensayos clínicos condujo a un “retraso de fármacos”. La aprobación en Japón fue en abril del 2010, con un retraso de tres años en comparación con la aprobación del producto farmacéutico en los Estados Unidos. Los retrasos en los ensayos clínicos crean retrasos en las solicitudes a la autoridad reguladora, y estos retrasos dan lugar a autorizaciones tardías de nuevos productos farmacéuticos en Japón ⁽³⁰⁾.

Después de crecer las críticas públicas contra el retraso en la autorización de productos farmacéuticos, el MHLW y la PMDA han implementado varias medidas para reducir el retraso. Estas medidas incluyen el estímulo para unirse a los ensayos clínicos globales (GCT, por su sigla en inglés) de las compañías farmacéuticas, aumentar la dotación de personal en la PMDA para reducir los tiempos de revisión y mantener el precio del producto farmacéutico como prima para pagar el desarrollo de nuevos productos. En los últimos años, más GCT están incluyendo pacientes japoneses. La PMDA y el MHLW proponen reducir el retraso en la autorización de nuevos productos farmacéuticos japoneses mediante la inclusión de los GCT. En cuanto a los funcionarios de la sección de revisión y seguridad de la PMDA, en el año 2013 se incrementó al triple, respecto del año 2004, en el que solo contaban con menos de 200 funcionarios. Según un análisis, el período medio de revisión se redujo de 18,3 meses en el 2004 a 10,1 meses para el 2013. Así, el período de revisión reducido habría contribuido en parte a la reducción del retraso de los nuevos productos farmacéuticos. Sin embargo, el problema del “retraso de fármacos”, en sí aún perdura con una cantidad de varios años debido al retraso de lanzamiento y la demora de su presentación en conjunto ⁽³⁰⁾.

Algunos investigadores indican que la causa esencial del “retraso de fármacos” en Japón, es debido a la desventaja del precio uniforme de los productos farmacéuticos bajo la cobertura de salud universal. Es decir, no hay suficiente incentivo financiero para las compañías farmacéuticas para desarrollar nuevos productos farmacéuticos antes para el mercado japonés ⁽³⁰⁾.

En contraste, las compañías farmacéuticas estadounidenses pueden fijar sus propios precios de los productos farmacéuticos. En Japón, la MHLW y el Consejo Médico del seguro social central determinan el precio de los productos farmacéuticos basados en el precio de productos farmacéuticos similares vendidos en Japón, el costo de fabricación y los precios en otros países desarrollados. Una vez que el precio se fija, cada dos años después, el gobierno realiza una reducción de precios, y los productos farmacéuticos mejor vendidos en el mercado japonés tienden a recibir más de una reducción de precio. Como resultado, el gobierno fija el precio de los nuevos medicamentos a un nivel inferior al de los Estados Unidos u otros países ⁽³⁰⁾.

5.5.1. Iniciativas reguladoras de Japón para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos

Revisión Prioritaria:

La revisión prioritaria está orientada a los productos farmacéuticos designados como huérfanos (se espera que sean utilizados por menos de 50 000 pacientes) ⁽²⁹⁾ y otros que se consideran especialmente importantes desde un punto de vista médico, teniendo en cuenta su utilidad clínica y la gravedad de las enfermedades para las que están indicados ⁽³²⁾.

Cuando se designan productos farmacéuticos para revisiones prioritarias, las opiniones de los expertos sobre tales designaciones son compiladas por la PMDA y se informan al MHLW. Sobre la base de este informe, el MHLW decide si se aplica o no la revisión de prioridad y notifica esta decisión al solicitante y a la PMDA ⁽³²⁾.

Los productos para revisión prioritaria reciben prioridad en cada etapa del proceso de revisión, tanto como sea posible. Cuando un producto ha sido designado para una revisión prioritaria en la etapa de desarrollo, es posible obtener asesoramiento de entrevistas prioritarias sobre indicaciones y otros elementos relacionados con el producto ⁽³²⁾.

El período para la revisión de prioridad es de aproximadamente 9 meses⁽³²⁾.

Sakigake:

En 2015, MHLW promulgó nuevas regulaciones conocidas como "Sakigake" que permite vías regulatorias drásticamente aceleradas para productos farmacéuticos designados como terapias innovadoras que abordan necesidades médicas no satisfechas con la condición adicional de que las empresas inicien el desarrollo temprano y busquen la autorización inicial del producto en Japón ⁽³³⁾.

El proceso regulatorio de Sakigake se describe a continuación:

Beneficios de la designación Sakigake:

El tiempo de espera para las consultas formales de PMDA se reduce a 1 mes (el plazo de entrega estándar para la solicitud es de 2 a 3 meses antes

de la consulta), la revisión prioritaria de las NDA se reduce a 6 meses y los resultados de los ensayos clínicos de fase 3 podrán ser presentados después de la presentación de la NDA ⁽³³⁾.

Condiciones para la designación de Sakigake:

El producto farmacéutico debe poseer un nuevo y diferente mecanismo de acción frente a los productos farmacéuticos ya autorizados y debe servir para tratar ya sea una grave enfermedad que amenaza la vida o una enfermedad crónica que deteriora la calidad de vida de los pacientes y para la cual actualmente no existe un tratamiento viable.

Se espera que el producto farmacéutico sea más efectivo que los tratamientos ya aprobados ⁽³³⁾.

5.6. Marco Regulatorio de Perú

Antes de introducirnos específicamente a la regulación de ensayos clínicos en el Perú, es necesario tener una visión global del lugar que ocupa el Perú en el desarrollo de ensayos clínicos, por lo cual se menciona el siguiente párrafo:

La mayor cantidad de compañías farmacéuticas se encuentran establecidas en Estados Unidos y Europa; por consiguiente, la mayor densidad de estudios clínicos se encuentra en esas regiones. Sin embargo, de acuerdo con ClinicalTrials.gov, la mayor base de datos de ensayos clínicos, dirigida por la Biblioteca Nacional de Medicina del Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos, el 5% de todos los ensayos registrados tienen centros de investigación en Latinoamérica en donde Perú ocupa el quinto lugar con 6% del total, detrás de Brasil, México, Argentina y Chile ⁽⁸⁾.

La realización de ensayos clínicos en el Perú se rigió hasta el año 2006 por la Resolución Ministerial “Normas para el Uso de Drogas en los Ensayos Clínicos” que data de 1981⁽³⁴⁾. En esta disposición legal se señala expresamente que las investigaciones se realicen en el marco de las normas internacionales de ética en investigación como el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki ⁽³⁵⁾. Hasta diciembre del año 2002, la autorización de los ensayos clínicos fue responsabilidad de la Dirección General de Salud de las Personas del Ministerio de Salud (MINSa). En enero del año 2003, una Resolución Ministerial dispuso que la autorización de ensayos clínicos se transfiriera al Instituto Nacional de Salud (INS), que en ese momento era un organismo público descentralizado del MINSa ⁽³⁶⁾. Actualmente el Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico ⁽³⁷⁾.

Dentro del Instituto Nacional de Salud la responsabilidad de autorizar los ensayos corresponde a la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) ⁽³⁶⁾. Asimismo, desde mayo del 2003 interviene en el proceso de autorización de ensayos clínicos el Equipo de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la misma que es la autoridad reguladora del control de medicamentos, insumos y drogas a nivel nacional. La intervención de este órgano de línea del Ministerio de Salud en el proceso de autorización de un ensayo clínico se da a través de la evaluación del perfil de seguridad del producto en investigación que se ha de utilizar en el ensayo clínico ⁽³⁸⁾.

En el mes de julio del año 2006 se promulgó el Decreto Supremo N.º 017-2006-SA que aprueba el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú y once meses

después, en junio del año 2007, se promulga el Decreto Supremo N.º 006-2007-SA el cual modifica el Reglamento de Ensayos Clínicos en el Perú ⁽³⁹⁾.

Es importante mencionar que con fecha 30 de junio del 2017 se ha autorizado el nuevo reglamento de Ensayos Clínicos, quedando derogado el D.S. N.º 017-2006-SA y su modificatoria ⁽²⁾.

Como se puede evidenciar, durante el periodo de estudio del presente trabajo, el Perú ya contaba con una regulación de ensayos clínicos que regía la investigación clínica desde el año 2006, la cual ha sido modificada en el año 2017.

El Instituto Nacional de Salud (INS) evalúa los protocolos sometidos para aprobación y supervisa las actividades de los centros de investigación y los comités de ética ⁽⁸⁾.

Es importante mencionar que el número de estudios presentados para aprobación, y el porcentaje de estudios aprobados por el INS tienden a disminuir desde el año 2009, mientras que el porcentaje de estudios rechazados crece desde entonces ⁽⁸⁾.

5.6.1. El Registro Peruano de Ensayos Clínicos

En el año 2007 se implementó el actual registro de Ensayos clínicos “El Registro Peruano de Ensayos Clínicos – REPEC”, que consiste en un sistema de información en línea desarrollado por el Instituto Nacional de Salud, sin fines de lucro. Constituye un registro prospectivo, de acceso público cuyo objetivo principal es brindar información de los ensayos clínicos que están siendo ejecutados en el Perú. El REPEC a su vez

contiene el Registro de centros de investigación, comités institucionales de ética en investigación, patrocinadores y organizaciones de investigación por contrato. Contiene registro de ensayos clínicos desde 1995 ⁽⁴⁰⁾.

A continuación, se puede observar en la figura N°7 extraída del REPEC que las solicitudes de autorización se incrementaron exponencialmente, alcanzando el pico más alto en el 2008 ⁽⁴⁰⁾.

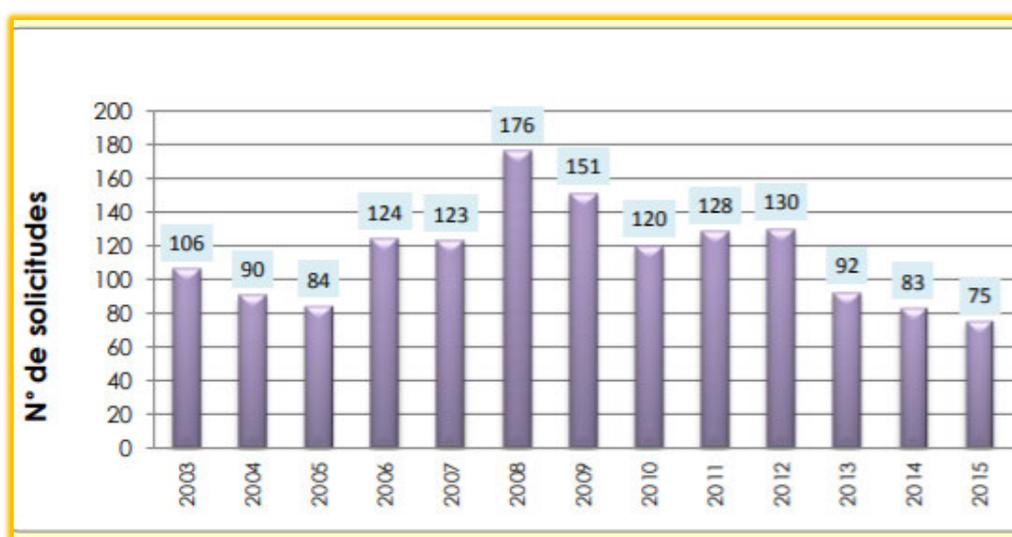


Figura 7: Solicitudes de autorización de Ensayos Clínicos recibidos por año. 2003-2015
Fuente: Instituto Nacional de Salud. Registro Peruano de Ensayos Clínicos. [Sede Web]. Disponible en: <https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe>

5.6.2. Productos en Investigación de los Ensayos Clínicos Autorizados

De acuerdo al Artículo 67° del Reglamento de ensayos clínicos (vigente durante el periodo de investigación del presente trabajo) solo se podrá solicitar la autorización de ensayos clínicos cuando los productos en investigación utilizados cumplan cualquiera de las siguientes condiciones:

- a) Cuenten con autorización para investigación en seres humanos por Autoridades de Regulación de Medicamentos de Estados Unidos, Unión Europea, Japón, Canadá o Australia.

b) Se produzcan en nuestro país, cuenten con investigación preclínica y se ajusten con las Políticas y/o Prioridades en Investigación determinadas por el Ministerio de Salud.

c) Para establecer equivalencia terapéutica de productos farmacéuticos.

d) Sean considerados prioritarios para la salud pública del país o se encuentren dentro de las Políticas y/o Prioridades de Investigación determinadas por el Ministerio de Salud; y cuenten con resultados de estudios de Fase I y II en el país de origen, realizados con los adecuados niveles de calidad, que indiquen su seguridad ⁽³⁹⁾.

5.6.3. Autorización de Comercialización en el Perú

El órgano de línea del Ministerio de Salud del Perú “DIGEMID” (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas) es una Institución Técnico Normativa creada el 18 de abril del año 1990 que tiene como objetivo fundamental, lograr que la población tenga acceso a productos farmacéuticos seguros, eficaces y de calidad y que estos sean usados racionalmente ⁽⁴¹⁾.

Al inicio de la década de 1990, el mercado peruano de medicamentos sufrió cambios radicales; de ser un mercado altamente regulado, con control de precios y múltiples barreras al ingreso (se registraron menos de 200 medicamentos al año) se convirtió en otro sin regulaciones, con precio libre, más aun cuando se promulgó la Ley General de Salud N.º 26842, cuyo capítulo III, específicamente, en su artículo 50.º, establecía que la inscripción en el Registro Sanitario (RS) de medicamentos era automática,

esta se otorgaba con la simple presentación de una declaración jurada sobre la calidad, seguridad y eficacia del producto, adjuntando, entre otros documentos, un certificado de libre venta emitido por la autoridad sanitaria de cualquier lugar del mundo, cuando el producto es importado, es decir, era un registro por referencia, pudiendo ya ser registrado en el país sin la posibilidad de una evaluación de la eficacia y seguridad de los productos ni de las condiciones necesarias para evaluar su calidad ⁽⁴²⁾.

La situación antes mencionada generó la necesidad de actualizar y mejorar la regulación, entonces se establecieron nuevos requisitos para la autorización de un Producto Farmacéutico y la vigilancia posterior a la comercialización ⁽⁴³⁾.

Legalmente, la actual regulación empezó a gestarse con la Ley 29316 aprobada en enero de 2009, en la cual se modificó el artículo 50 de la Ley General de Salud. Esta ley surgida como consecuencia del Acuerdo de Promoción Comercial Perú-Estados Unidos (también llamado Tratado de Libre Comercio), estableció por primera vez requisitos de eficacia y seguridad para la autorización de medicamentos ⁽⁴³⁾.

En noviembre de 2009 se publicó la Ley 29459; en la cual, de acuerdo a su artículo N° 6, los productos farmacéuticos se clasifican de la siguiente manera ⁽³⁾:

- Medicamentos
- Medicamentos herbarios
- Productos dietéticos y edulcorantes

- Productos Biológicos
- Productos galénicos

Asimismo, la ley 29459 establece criterios para la inscripción y reinscripción de los medicamentos propiamente dichos, clasificándolos, para estos efectos, en tres categorías: Categoría 1. Productos cuyos principios activos o asociaciones se encuentran en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME); Categoría 2. Productos cuyos principios activos o asociaciones no se encuentran en el PNME y que se encuentran registrados en países de alta vigilancia sanitaria. Dentro de estos se encuentran los productos cuyos principios activos o asociaciones hayan sido registrados en el Perú en la categoría 3 a partir de la vigencia de la ley; Categoría 3. Productos cuyos principios activos no se encuentran considerados en las categorías 1 y 2 ⁽³⁾. De acuerdo con cada categoría, se diferencian los requisitos, los cuales garantizan eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos, y plazos necesarios para su evaluación, previo al otorgamiento del Registro Sanitario ⁽⁴²⁾.

El plazo vigente establecido según la ley 29459 para evaluar medicamentos categoría 1 es de 60 días calendario; 90 días calendario para medicamentos categoría 2, y 12 meses para los de categoría 3 ⁽³⁾; y el plazo para evaluar los productos biológicos establecido en el artículo 108 del DS 016-2011-SA es de 180 días calendario para vacunas e inmunológicos y para el resto de productos biológicos es 12 meses ⁽⁴⁴⁾; cabe señalar que esta información es totalmente teórica, pues en la

práctica regulatoria los plazos de evaluación superan lo ya establecido mediante ley.

Adicionalmente es importante mencionar que de acuerdo al Decreto Supremo N.º 016-2011-SA dentro de la clasificación de medicamentos se encuentran las especialidades farmacéuticas las cuales se definen como medicamentos de síntesis química; es decir, como compuestos de estructura química definida, de bajo peso molecular empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien le fue administrado y designado con su Denominación Común Internacional DCI u otra denominación o nombre comercial.”⁽⁴⁴⁾; por lo tanto, ante DIGEMID un producto cuyo origen es de síntesis química corresponde a una especialidad farmacéutica.

5.6.4. Iniciativas reguladoras de Perú para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos

Nuestra entidad Regulatoria (DIGEMID) no ha establecido iniciativas regulatorias para priorizar y/o acelerar el acceso de nuevos productos farmacéuticos al mercado mediante la obtención de un registro sanitario. Sin embargo, al no existir dichas iniciativas, el único modo para que un paciente pueda tener acceso a un producto farmacéutico comercializado en algún otro país, pero no registrado en el Perú es mediante la autorización excepcional, en la cual, la Autoridad Nacional de Salud (ANS), a través de la Autoridad Nacional de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios (ANM), autoriza de manera

provisional la Importación y Uso de Productos Farmacéuticos sin Registro Sanitario o en condiciones no establecidas en el Registro Sanitario en casos de prevención y tratamiento individual, previa presentación de la debida justificación médica emitida por un profesional de la salud prescriptor, acorde con la información establecida en el Artículo 20° del Decreto Supremo N°016-2011-SA y su modificatoria el Decreto Supremo N°016-2013-SA ^(44,45).

6. ESPECIALIDAD MÉDICA

Una especialidad médica es cualquier rama específica de la medicina en la que un médico puede concentrarse ⁽⁴⁶⁾.

Es importante mencionar que las seis especialidades médicas más comunes correspondientes a los ensayos clínicos autorizados en el Perú durante el periodo 1995 al 2014 en orden de frecuencia fueron oncología, infectología, endocrinología, reumatología, neumología y cardiología respectivamente ⁽⁴⁷⁾.

Según puede apreciarse en la siguiente gráfica:

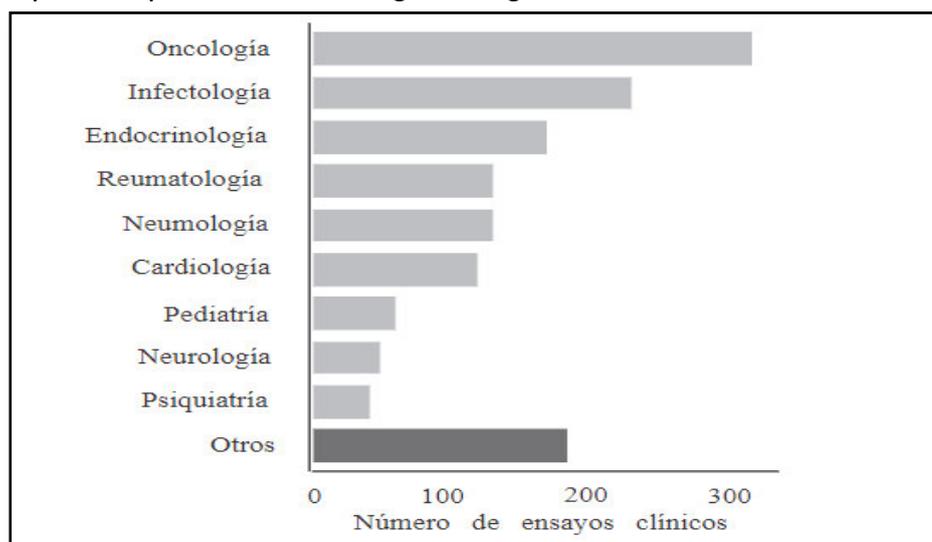


Figura 7: Ensayos clínicos autorizados por especialidad médica

Fuente: Roque J, Minaya G, Salinas E, Fuentes D. Situación de los ensayos clínicos y entidades que participan en su ejecución en el Perú. Rev. peru.epidemiol; [Revista en Internet] 2014. 18(2):2-4.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

2. MUESTRA

Las muestras de estudio han sido clasificadas en dos partes:

2.1. Muestra 1: Ensayos clínicos autorizados en el Perú en el periodo 2008 al 2012 y finalizados a marzo del 2015, orientados a la investigación de nuevos productos farmacéuticos.

2.2. Muestra 2: Nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú en el periodo 2008 al 2012.

Nota: En el presenta trabajo la frase “productos farmacéuticos investigados en el Perú en el periodo 2008 al 2012” corresponde a los nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos fueron autorizados entre los años 2008 al 2012 por el Instituto Nacional de Salud para su ejecución, tomando como fecha de corte el mes de marzo del 2015, es decir fecha en la cual los ensayos clínicos debieron haber finalizado para ser considerados en la muestra.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Criterios de inclusión de la Muestra 1:

- Ensayos clínicos de fases I, II y/o III que estuvieron orientados al estudio de productos farmacéuticos en investigación con nuevos principios activos.

Criterios de inclusión de la Muestra 2:

- Productos farmacéuticos con nuevos principios activos de origen químico y biológico investigados en ensayos clínicos fases I, II y/o III.
- Productos farmacéuticos en investigación que no hayan tenido autorización de comercialización durante el periodo de ejecución del ensayo clínico.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Criterios de exclusión de la Muestra 1:

- Ensayos Clínicos fase IV.

Criterios de exclusión de la Muestra 2:

- Productos farmacéuticos investigados en Ensayos Clínicos fase IV.
- Productos farmacéuticos en investigados cuyos ensayos clínicos fase I, II y III estuvieron orientados al estudio de nuevas formas farmacéuticas, nuevas dosis, nueva población de estudio o nueva indicación terapéutica.
- Productos farmacéuticos en investigación con una autorización de comercialización (registro sanitario) nacional e internacional.
- Productos farmacéuticos en investigación cuyos ensayos clínicos fase I, II y III estuvieron orientados al estudio de principios activos asociados (que incluye 2 o más principios activos).

5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

5.1. ETAPA 1:

Para cumplir con los objetivos propuestos se elaboró una base de datos en Excel, con todas las solicitudes de ensayos clínicos (ya sean autóctonos

peruanos o multinacionales-multicéntricos del cual nuestro país formó parte) de Fase I, II y III reportadas en la plataforma virtual “Registro Peruano de Ensayos Clínicos” (REPEC) del Instituto Nacional de Salud durante el periodo 2008 al 2012 ingresando a la siguiente dirección electrónica de acceso libre:

<https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/acerca-del-repec/busqueda-de-ensayos-clinicos>

Asimismo, durante la recopilación de información, además de las fases de estudio, se consideró también cada una de las siguientes variables por ensayo clínico:

- Origen del Producto farmacéutico en Investigación.
- Especialidad médica.
- Indicación médica.
- Estado del proceso de autorización del ensayo clínico (finalizado, activo, suspendido, etc.)

Las categorías de evaluación de los ensayos clínicos en la primera etapa incluyeron:

Estudios solicitados y autorizados durante el periodo 2008-2012.

5.2. ETAPA 2

En la segunda etapa de recolección de la información, luego de tener un universo con todos los ensayos clínicos de fase I, II, y III autorizados para su ejecución en Perú durante el periodo 2008 al 2012, se seleccionaron solo aquellos que finalizaron a más tardar en marzo del año 2015. Y posteriormente se redujo el universo a solo aquellos ensayos clínicos cuyo fin fue estudiar un nuevo producto farmacéutico en investigación, el cual será definido como un producto farmacéutico que contiene un nuevo principio activo y cumple con los criterios de inclusión y exclusión descrito líneas arriba.

TABLA N° 1: Resumen de las etapas 1 y 2 de recolección de la información

Año	Solicitud de autorización de EC presentados (fase I, II, III)	EC Autorizados	EC Finalizados a marzo del 2015	EC finalizados a marzo del 2015, cuyo fin fue estudiar un nuevo producto farmacéutico en investigación
2008	165	140	96	54
2009	138	121	72	34
2010	110	92	51	25
2011	113	79	35	12
2012	113	81	29	15
TOTAL	642 (100 %)	513 (79, 91 %)	283 (44,08 %)	140 (21,81 %)

5.3. ETAPA 3

Teniendo ya un universo reducido, en el cual solo están considerados los 140 ensayos clínicos fase I, II y III autorizados en el periodo 2008-2012, finalizados con éxito a marzo del 2015 y cuya finalidad fue estudiar un nuevo producto farmacéutico en investigación; se determinó cuántos de estos productos en investigación estudiados en el Perú han obtenido una autorización de comercialización a diciembre del año 2015, tanto en el Perú como en Estados Unidos, Unión Europea y Japón.

Para tal fin se utilizó como herramienta de búsqueda las páginas Web de las diferentes agencias regulatorias de los productos farmacéuticos de Perú, Estados Unidos, Unión Europea y Japón, las cuales se detallan a continuación:

Entidad regulatoria	País	Página Web
DIGEMID	Perú	http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.asp
US-FDA	Estados Unidos	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
EMA	Unión Europea	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human
PMDA	Japón	http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

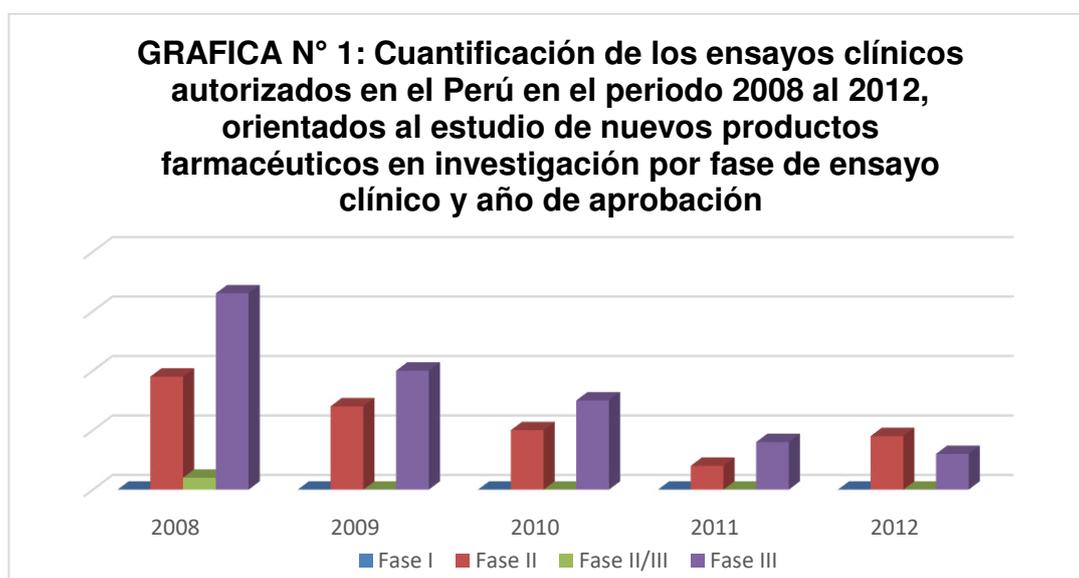
IV. RESULTADOS

En base a todas las etapas que sirvieron para recolectar la información adecuada para dar cumplimiento a los objetivos propuestos se realizó un análisis de la base de datos en función de los 140 ensayos clínicos (Muestra 1) que estuvieron orientados a la investigación de nuevos productos farmacéuticos en investigación; obteniendo los siguientes resultados:

Nota: Todos los ensayos clínicos encontrados corresponden a ensayos Multinacionales-Multicéntricos del cual nuestro país formó parte.

TABLA N° 2: Cuantificación de los ensayos clínicos autorizados en el Perú en el periodo 2008 al 2012, orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos en investigación por fase de ensayo clínico y año de aprobación.

Año de Autorización del EC	Fase I	Fase II	Fase II/III	Fase III	TOTAL
2008	0	19	2	33	54
2009	0	14	0	20	34
2010	0	10	0	15	25
2011	0	4	0	8	12
2012	0	9	0	6	15
TOTAL	0	56	2	82	140
TOTAL %	0,00 %	40,00 %	1,43 %	58,57 %	100 %



En la Tabla N° 2 y el gráfico N° 1 se visualiza que el mayor porcentaje de ensayos clínicos orientados al estudio de un nuevo producto farmacéutico en investigación en el Perú corresponde a la Fase III, seguida por la Fase II y posteriormente la fase II/III. No se encontraron nuevos productos farmacéuticos investigados en la Fase I.

TABLA N° 3: Relación entre la cantidad de ensayos clínicos orientados al estudio de un nuevo producto farmacéutico en investigación y el número de nuevos productos farmacéuticos en investigación

	EC cuyo fin fue estudiar un nuevo producto farmacéutico en investigación (Muestra 1)	Número de nuevos productos farmacéuticos en investigación (Muestra 2)
TOTAL	140	94

En la Tabla N° 3 se observa que fueron 94 nuevos productos farmacéuticos en investigación estudiados en el Perú, a partir de los 140 ensayos clínicos autorizados en el periodo 2008-2012.

TABLA N° 4: Cantidad de nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional e internacional a diciembre del año 2015

Número de nuevos productos farmacéuticos investigados = 94				
N° de nuevos productos farmacéuticos con autorización de comercialización	Perú	Japón	Unión Europea	Estados Unidos
	14	17	21	23
	TOTAL = 27			

En la Tabla N° 4 se evidencia un total de 27 nuevos productos farmacéuticos autorizados a nivel nacional y/o internacional de los cuales 23 corresponden a Estados Unidos, 21 a la Unión Europea, 17 a Japón y 14 a Perú.

TABLA N° 5: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Nuevos productos farmacéuticos autorizados en el Perú	Fase de Ensayo Clínico
1. Alogliptina	III
2. Apixaban	III
3. Azilsartan medoxomilo	III
4. Bedaquilina	II
5. Canagliflozina	III
6. Dapagliflozino	II-III, III
7. Indacaterol	III
8. Linagliptina	III
9. Lixisenatida	III
10. Prasugrel	III
11. Secukinumab	III
12. Tofacitinib	III
13. Trastuzumab emtamsina	II
14. Vacuna conjugada MenACWY-CRM197	III
TOTAL = 14 nuevos productos farmacéuticos	

Tabla N° 6: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Fase de Ensayo Clínico	N° de Nuevos productos farmacéuticos autorizados en el Perú	Porcentaje
Fase I	0	0,00%
Solo Fase II	2	14,29%
Solo Fase III	11	78,57%
Fase II y III	0	0,00%
Fase II-III, III	1	7,14%
Total	14	100,00%

En la Tabla N° 5 se han identificado los 14 nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos fueron realizados en el Perú y han obtenido una Autorización de Comercialización Nacional otorgada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Asimismo, en la misma tabla se detalla las fases de ensayos clínicos realizados en el Perú para cada uno de dichos productos farmacéuticos.

En la Tabla N° 6 se muestran los resultados de la cuantificación de las fases de ensayo clínico en las que se investigaron los 14 nuevos productos farmacéuticos en mención, observándose que el mayor porcentaje de estudios fueron llevados a cabo en “solo Fase III”.

Tabla N° 7: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional según especialidad médica y origen

Especialidad médica	Productos farmacéuticos autorizados para su comercialización en el Perú	Origen
Cardiología	Apixaban	Síntesis química
	Azilsartan Medoxomilo	Síntesis química
	Prasugrel	Síntesis química
Dermatología	Secukinumab	Origen Biológico
Endocrinología	Alogliptina	Síntesis química
	Canagliflozina	Síntesis química
	Dapagliflozina	Síntesis química
	Linagliptina	Síntesis química
	Lixisenatida	Síntesis química
Infectología	Bedaquilina	Síntesis química
Neumología	Indacaterol	Síntesis química
Oncología	Trastuzumab emtansina	Origen Biológico
Pediatría	Vacuna conjugada MenACWY-CRM197	Origen Biológico
Reumatología	Tofacitinib	Síntesis química



En la Gráfica N°2 se visualiza que los nuevos productos farmacéuticos en investigación que llegaron a obtener una autorización de comercialización en el

Perú se encuentran clasificadas dentro de 8 especialidades médicas , siendo la más destacada Endocrinología.

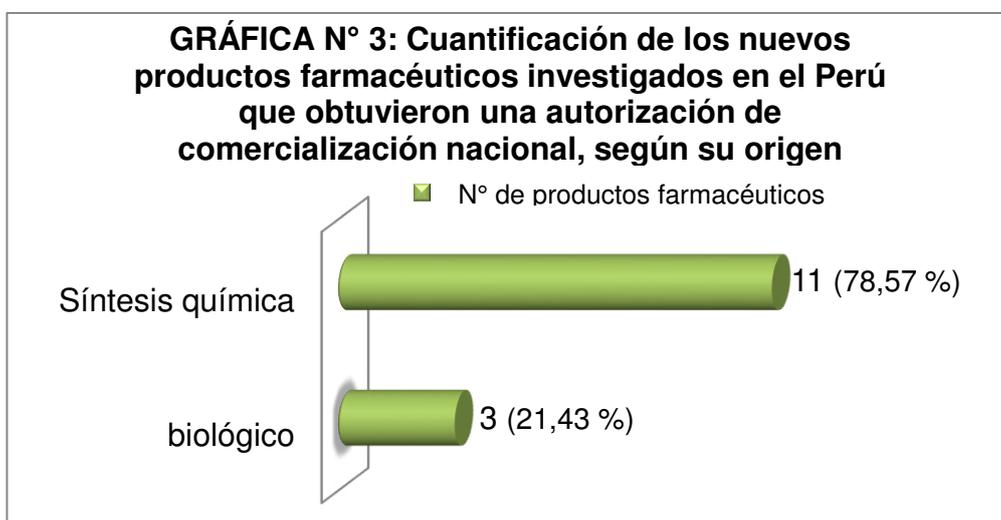


Tabla N° 8: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Nuevo producto farmacéutico autorizado en Estados Unidos	Fase de EC	Nuevo producto farmacéutico autorizado en Estados Unidos	Fase de EC
1. Albiglutida	III	2. Peramivir	III
3. Alogliptina	III	4. Prasugrel	III
5. Apixaban	III	6. Rolapitant	III
7. Azilsartan medoxomilo	III	8. Secukinumab	III
9. Bedaquilina	II	10. Selexipag	III
11. Canagliflozina	III	12. Suvorexant	III
13. Dapagliflozina	II-III, III	14. Tedizolid fosfato	III
15. Indacaterol	III	16. Tofacitinib	III
17. Linagliptina	III	18. Trastuzumab emtansina	II
19. Macitentan	III	20. Vorapaxar	III
21. Peginterferon beta 1 ^a	III	22. Vacuna conjugada menacwy-crm197	III
23. Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	III		
Total = 23 nuevos productos farmacéuticos			

TABLA N° 9: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Fase de Ensayo Clínico	N° de nuevos productos farmacéuticos autorizados en los Estados Unidos	Porcentaje
Fase I	0	0,00%
Solo Fase II	2	8,70%
Solo Fase III	20	86,96%
Fase II y III	0	0,00%
Fase II-III y III	1	4,35%
Total	23	100,00%

En la Tabla N° 8 se han identificado 23 nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos fueron realizados en el Perú y han obtenido una Autorización de Comercialización internacional, otorgada en los Estados Unidos por la US-FDA. Asimismo, en la misma tabla se detalla las fases de ensayos clínicos realizados en el Perú para cada uno de dichos productos farmacéuticos.

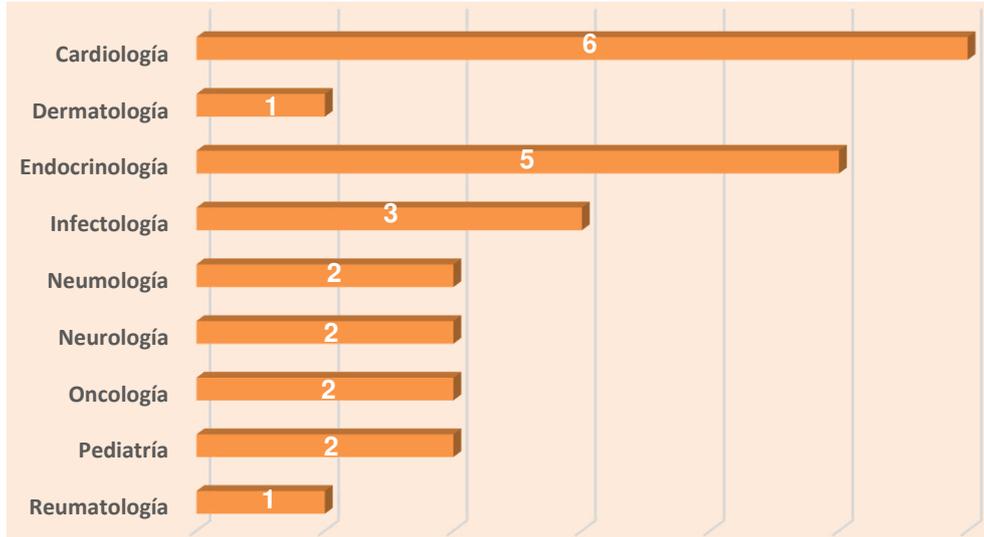
En la Tabla N° 9 se muestran los resultados de la cuantificación de las fases de ensayo clínico en las que se investigaron los 23 nuevos productos farmacéuticos en mención, observándose que el mayor porcentaje de estudios fueron llevados a cabo en “solo Fase III”.

Tabla N° 10: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos según especialidad médica y origen

Especialidad médica	Productos farmacéuticos autorizados para su comercialización en Estados Unidos	Origen
Cardiología	Apixaban	Síntesis química
	Azilsartan Medoxomilo	Síntesis química
	Macitentan	Síntesis química
	Prasugrel	Síntesis química
	Selexipag	Síntesis química
	Vorapaxar	Síntesis química
Dermatología	Secukinumab	Origen Biológico
Endocrinología	Albiglutida	Origen Biológico
	Alogliptina	Síntesis química
	Canagliflozina	Síntesis química
	Dapagliflozina	Síntesis química
	Linagliptina	Síntesis química
Infectología	Bedaquilina	Síntesis química
	Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	Origen Biológico
	Tedizolid Fosfato	Síntesis química
Neumología	Indacaterol	Síntesis química
	Peramivir	Síntesis química
Neurología	Peginterferon beta-1a	Origen Biológico
	Suvorexant	Síntesis química
Oncología	Trastuzumab emtansina	Origen Biológico
	Rolapitant	Síntesis química
Pediatria	Vacuna conjugada MenACWY-CRM197	Origen Biológico
	Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	Origen Biológico
Reumatología	Tofacitinib	Síntesis química

GRÁFICA N° 4: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos, según especialidad médica

■ N° de productos farmacéuticos



En la Gráfica N° 4 se visualiza que los nuevos productos farmacéuticos en investigación que llegaron a obtener una autorización de comercialización en Estados Unidos se encuentran clasificado dentro de 9 especialidades médicas, siendo la más destacada Cardiología.

GRÁFICA N° 5: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Estados Unidos, según su origen

■ N° de productos farmacéuticos

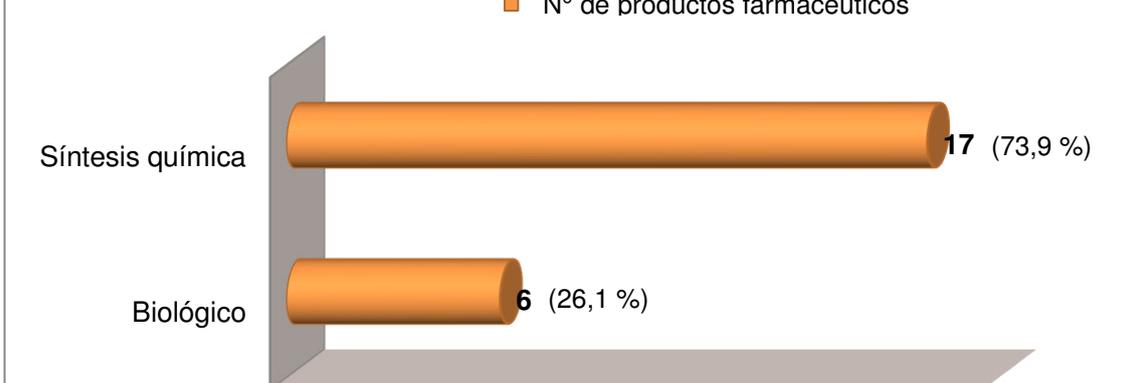


TABLA N°11: Identificación de los productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Nuevo producto farmacéutico autorizado en la Unión Europea	Fase de EC	Nuevo producto farmacéutico autorizado en la Unión Europea	Fase de EC
1. Apixaban	III	2. Azilsartan Medoxomilo	III
3. Macitentan	III	4. Prasugrel	III
5. Vorapaxar	III	6. Secukinumab	III
7. Albiglutida	III	8. Alogliptina	III
9. Canagliflozina	III	10. Dapagliflozina	II-III, III
11. Linagliptina	III	12. Lixisenatide	III
13. Bedaquilina	II	14. Delamanid	II
15. Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	III	16. Tedizolid Fosfato	III
17. Indacaterol	III	18. Peginterferon beta-1a	III
19. Safinamida	II, III	20. Vacuna conjugada MenACWY-CRM197	III
21. Trastuzumab emtansina	II		
Total = 21 nuevos productos farmacéuticos			

TABLA N° 12: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Fase de Ensayo Clínico	N° de Nuevo productos farmacéuticos autorizados en la Unión Europea	Porcentaje
Fase I	0	0,00%
Solo Fase II	3	14,29%
Solo Fase III	16	76,19%
Fase II y III	1	4,76%
Fase II-III y III	1	4,76%
Total	21	100,00%

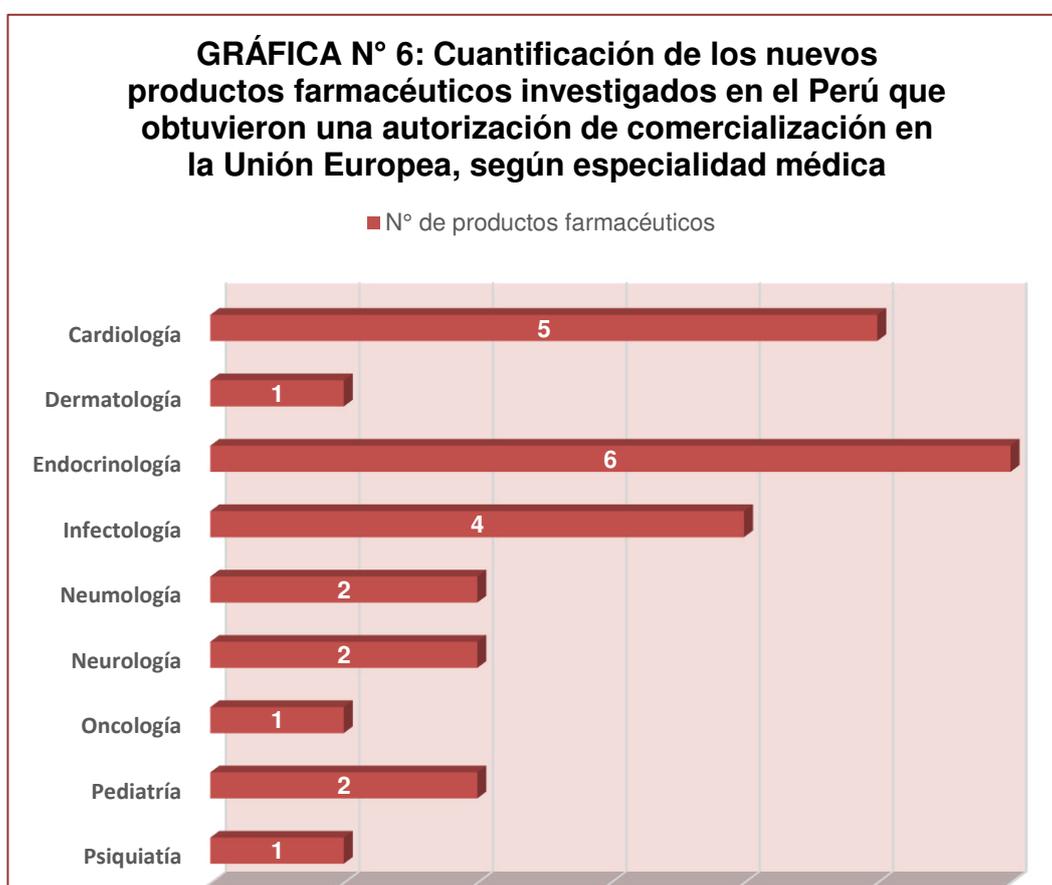
En la Tabla N° 11 se han identificado 21 nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos fueron realizados en el Perú y han obtenido una Autorización de Comercialización Internacional otorgada en la Unión Europea por la Comisión Europea. Asimismo, en la misma tabla se detalla las fases de ensayos clínicos realizados en el Perú para cada uno de dichos productos farmacéuticos.

En la Tabla N° 12 se muestran los resultados de la cuantificación de las fases de ensayo clínico en las que se investigaron los 21 nuevos productos farmacéuticos en mención, observándose que el mayor porcentaje de estudios fueron llevados a cabo en “solo Fase III”.

TABLA N° 13: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea según especialidad médica y origen

Especialidad médica	Productos farmacéuticos autorizados para su comercialización en la Unión Europea	Origen
Cardiología	Apixaban	Síntesis química
	Azilsartan Medoxomilo	Síntesis química
	Macitentan	Síntesis química
	Prasugrel	Síntesis química
	Vorapaxar	Síntesis química
Dermatología	Secukinumab	Origen Biológico
Endocrinología	Albiglutida	Origen Biológico
	Alogliptina	Síntesis química
	Canagliflozina	Síntesis química
	Dapagliflozina	Síntesis química
	Linagliptina	Síntesis química
	Lixisenatide	Síntesis química
Infectología	Bedaquilina	Síntesis química
	Delamanid	Síntesis química
	Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	Origen Biológico
	Tedizolid Fosfato	Síntesis química

Neumología	Delamanid	
	Indacaterol	Síntesis química
Neurología	Safinamida	Síntesis química
	Peginterferon beta-1a	Origen Biológico
Oncología	Trastuzumab emtansina	Origen Biológico
Pediatría	Vacuna conjugada MenACWY-CRM197	Origen Biológico
	Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	Origen Biológico
Psiquiatría	Safinamida	Síntesis química



En la Gráfica N° 6 se visualiza que los nuevos productos farmacéuticos en investigación que llegaron a obtener una autorización de comercialización en la Unión Europea se encuentran clasificados dentro de 9 especialidades médicas, siendo la más destacada Endocrinología.

GRÁFICA N° 7: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en la Unión Europea, según su origen

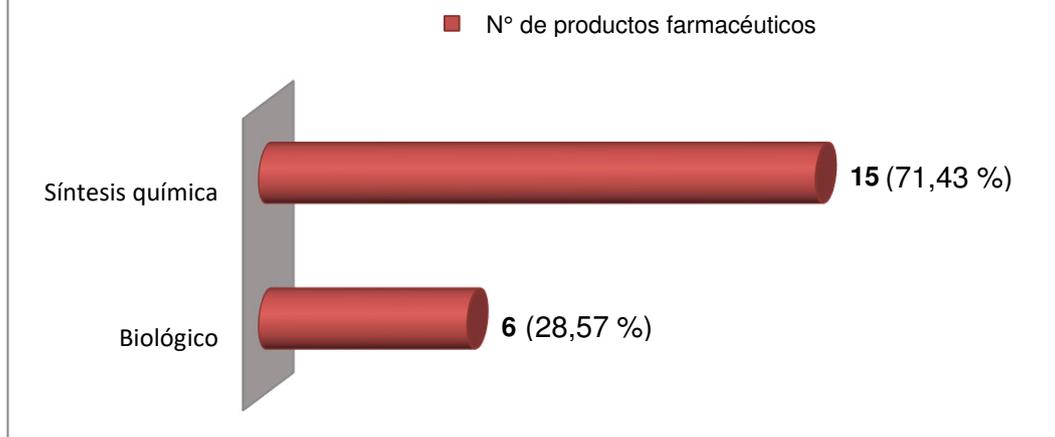


TABLA N°14: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Nuevo producto farmacéutico autorizado en Japón	Fase de EC	Nuevo producto farmacéutico autorizado en Japón	Fase de EC
1. Apixaban	III	2. Azilsartan Medoxomilo	III
3. Macitentan	III	4. Prasugrel	III
5. Secukinumab	III	6. Alogliptina	III
7. Canagliflozina	III	8. Dapagliflozina	II-III, III
9. Linagliptina	III	10. Delamanid	II
11. Favipiravir	II	12. Peramivir	III
13. Indacaterol	III	14. Suvorexant	III
15. Lixisenatide	III	16. Trastuzumab	II
17. Tofacitinib	III	emtansina	
Total = 17 nuevos productos farmacéuticos			

TABLA N° 15: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según fase de ensayo clínico realizada en el Perú

Fase de Ensayo Clínico	N° de nuevos productos farmacéuticos autorizados en Japón	Porcentaje
Fase I	0	0,00%
Solo Fase II	3	17,65%
Solo Fase III	13	76,47%
Fase II y III	0	0,00%
Fase II-III y III	1	5,88%
Total	17	100,00%

En la Tabla N° 14 se han identificado 17 nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos fueron realizados en el Perú y han obtenido una Autorización de Comercialización Internacional otorgada en Japón por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW, por sus siglas en inglés). Asimismo, en la misma tabla se detalla las fases de ensayos clínicos realizadas en el Perú para cada uno de dichos productos farmacéuticos.

En la Tabla N° 15 se muestran los resultados de la cuantificación de las fases de ensayo clínico en las que se investigaron los 17 nuevos productos farmacéuticos en mención, observándose que el mayor porcentaje de estudios fueron llevados a cabo en “solo Fase III”.

TABLA N° 16: Identificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón según especialidad médica y origen

Especialidad médica	Productos farmacéuticos autorizados para su comercialización en Japón	Origen
Cardiología	Apixaban	Síntesis química
	Azilsartan Medoxomilo	Síntesis química
	Macitentan	Síntesis química
	Prasugrel	Síntesis química
Dermatología	Secukinumab	Origen Biológico
Endocrinología	Alogliptina	Síntesis química
	Canagliflozina	Síntesis química
	Dapagliflozina	Síntesis química
	Linagliptina	Síntesis química
	Lixisenatide	Síntesis química
Infectología	Delamanid	Síntesis química
Neumología	Favipiravir	Síntesis química
	Delamanid	Síntesis química
	Indacaterol	Síntesis química
	Peramivir	Síntesis química
Neurología	Suvorexant	Síntesis química
Oncología	Trastuzumab emtansina	Origen Biológico
Reumatología	Tofacitinib	Síntesis química

GRÁFICA N° 8: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón, según especialidad médica



En la Gráfica N° 8 se visualiza que los nuevos productos farmacéuticos en investigación que llegaron a obtener una autorización de comercialización en Japón se encuentran clasificados dentro de 8 especialidades médicas, siendo la más destacada endocrinología.

GRÁFICA N° 9: Cuantificación de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización en Japón, según su origen

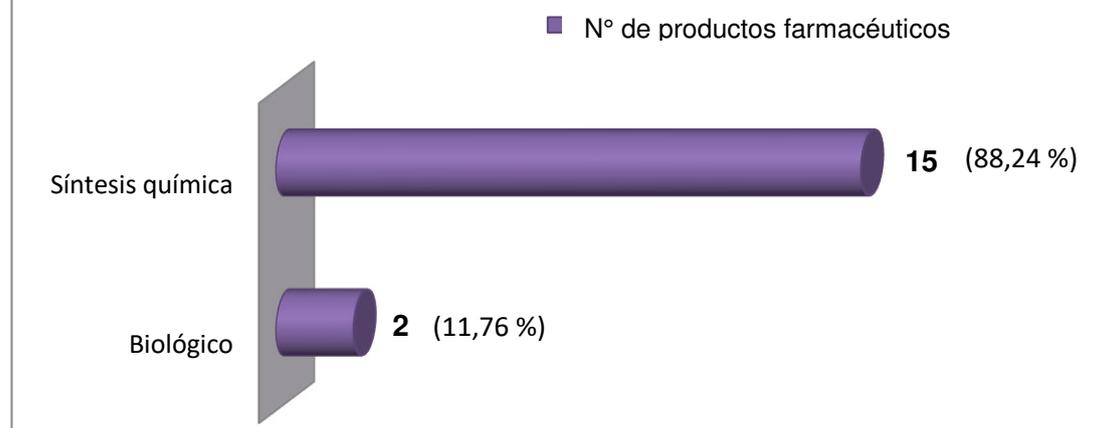


TABLA N°17: Comparación de las fechas de autorización de comercialización nacional e internacional de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú

Año de autorización del EC en el Perú	Producto	Fecha de Autorización de Comercialización			
		Perú	Estados Unidos	Unión Europea	Japón
2008	Trastuzumab emtamsina	07/2015	02/2013*	11/2013	06/2013*
2008	Azilsartan medoxomil	06/2015	02/2011	12/2011	2012
2008	Prasugrel	04/2010	07/2009*	02/2009	2014
2008	Dapagliflozina	08/2015	01/2014	11/2012	03/2014
2008	Apixaban	08/2012	28/12/12*	05/2011	25/12/12
2008, 2009	Alogliptina	10/2015	01/2013	09/2013	04/2010
2009	Indacaterol	07/2013	07/2011	11/2009	07/2011
2009	Linagliptina	09/2012	04/2011	08/2011	07/2011
2010	Canagliflozina	03/2014	04/2013	11/2013	07/2014
2011	Secukinumab	11/2015	21/01/15	15/01/15	12/2014
2008, 2009	Lixisenatida	07/2014	No (en proceso)	02/2013	06/2013
2010	Tofacitinib	09/2013	11/2012	No (CHMP opinión negativa)	03/2013
2008, 2009	Bedaquilina	12/2014	12/2012**▲	03/2014#	No
2009	Vacuna conjugada Menacwy-crm197	08/2010	02/2010	03/2010	No

*Evaluados por Revisión Prioritaria

•Designación de vía rápida (Fast Track)

▲Mecanismo de aprobación acelerado

Autorización de comercialización condicional

De la tabla N°17 se tienen los siguientes resultados:

De los 14 nuevos productos farmacéuticos en investigación que han obtenido una autorización de comercialización en el Perú:

- 10 (71,43 %) fueron autorizados también en los Estados Unidos, Unión Europea y Japón.
- 7 (50 %) obtuvieron su primera autorización en Estados Unidos.
- 5 (35,71 %) obtuvieron su primera autorización en la Unión Europea.
- 2 (14,29 %) obtuvieron su primera autorización en Japón.
- Ninguno de ellos obtuvo su primera autorización en el Perú
- Y en 7 casos (50%) Perú ocupa el último lugar en obtener las autorizaciones de comercialización.

Perú tardó entre seis y sesenta y seis meses más en obtener una autorización de comercialización, en comparación con la primera autorización obtenida a nivel internacional, teniendo un retraso promedio de 25 meses.

TABLA N°18: Productos farmacéuticos investigados en el Perú, con autorización de comercialización internacional, pero no nacional.

Fase de EC realizada en el Perú	Nuevo producto farmacéutico	Solicitud de R.S ante DIGEMID	Autorización de Comercialización			
			Perú	Estados Unidos	Unión Europea	Japón
III	Albiglutida	No	No	04/2014	03/2014	No
II	Delamanid	No	No	No	04/2014 #	07/2014 *
II	Favipiravir	No	No	No	No	03/2014 *
III	Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano	06/2014	No	12/2014	06/2015	No
III	Macitentan	10/2015	No	10/2013	12/2013	03/2015
III	Peginterferón beta 1a	No	No	08/2014	07/2014	No
III	Peramivir	No	No	12/2014*	No	01/2010
II, III	Rolapitant	No	No	09/2015	No	No
III	Safinamida	No	No	No	02/2015	No
III	Selexipag	No	No	12/2015	No (en proceso)	No
III	Suvorexant	No	No	08/2014	No	09/2014
III	Tedizolid fosfato	No	No	06/2014*	03/2015	No
III	Vorapaxar	No	No	05/2014*	01/2015	No

*Evaluados por Revisión Prioritaria

• Designación de Vía Rápida (Fast track)

▲ Mecanismo de aprobación acelerado

Aprobación Condicional

En la tabla N°18 se puede visualizar que de los productos farmacéuticos de investigación que registran ensayos clínicos en el Perú existen 13 que ya han sido autorizados para su comercialización por alguno de los tres comparadores ya sea Estados Unidos, Unión Europea y/o Japón; sin embargo, en el Perú, a la fecha de término del presente estudio, aún no tienen una autorización de comercialización. Por otro lado solo 2 de dichos productos en mención registran una solicitud de autorización de comercialización en el Perú, pero que a diciembre del año 2015, aún no han obtenido la aprobación regulatoria.

TABLA N°19: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú con autorización de comercialización nacional

NUEVOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS (N.P.F.)	INDICACIONES MÉDICAS	N° N.P.F. autorizados por DIGEMID
(E)Alogliptina (E)Linagliptina (E)Canagliflozina (E)Dapagliflozina (E)Lixisenatide	Diabetes Mellitus tipo 2	5
(I)Bedaquilina	Tuberculosis	1
(O)Trastuzumab emtansina	Neoplasia de Mama	1
(N)Indacaterol	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	1
(C)Azilsartan medoxomil	Hipertensión Arterial	1
(C)Prasugrel	Síndrome Coronario Agudo	1
(C)Apixaban	Prevención e accidente cerebrovascular y embolismo venoso	1
(P)Vacuna Conjugada MenACWY-CRM197	Meningitis	1
(D)Secukinumab	Psoriasis	1
(R)Tofacitinib	Artritis reumatoide	1
Total =		14

(C): Cardiología, (D): Dermatología, (E): Endocrinología, (I): Infectología, (N): Neumología, (O): Oncología, (P): Pediatría, (R): Reumatología.

En la Tabla N° 19 se puede observar 10 diferentes indicaciones médicas para los 14 nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que han sido autorizados para su comercialización por la DIGEMID, siendo la indicación médica Diabetes Mellitus tipo 2 la más destacada, la cual corresponde a la especialidad de endocrinología con un total de 5 nuevos productos farmacéuticos autorizados.

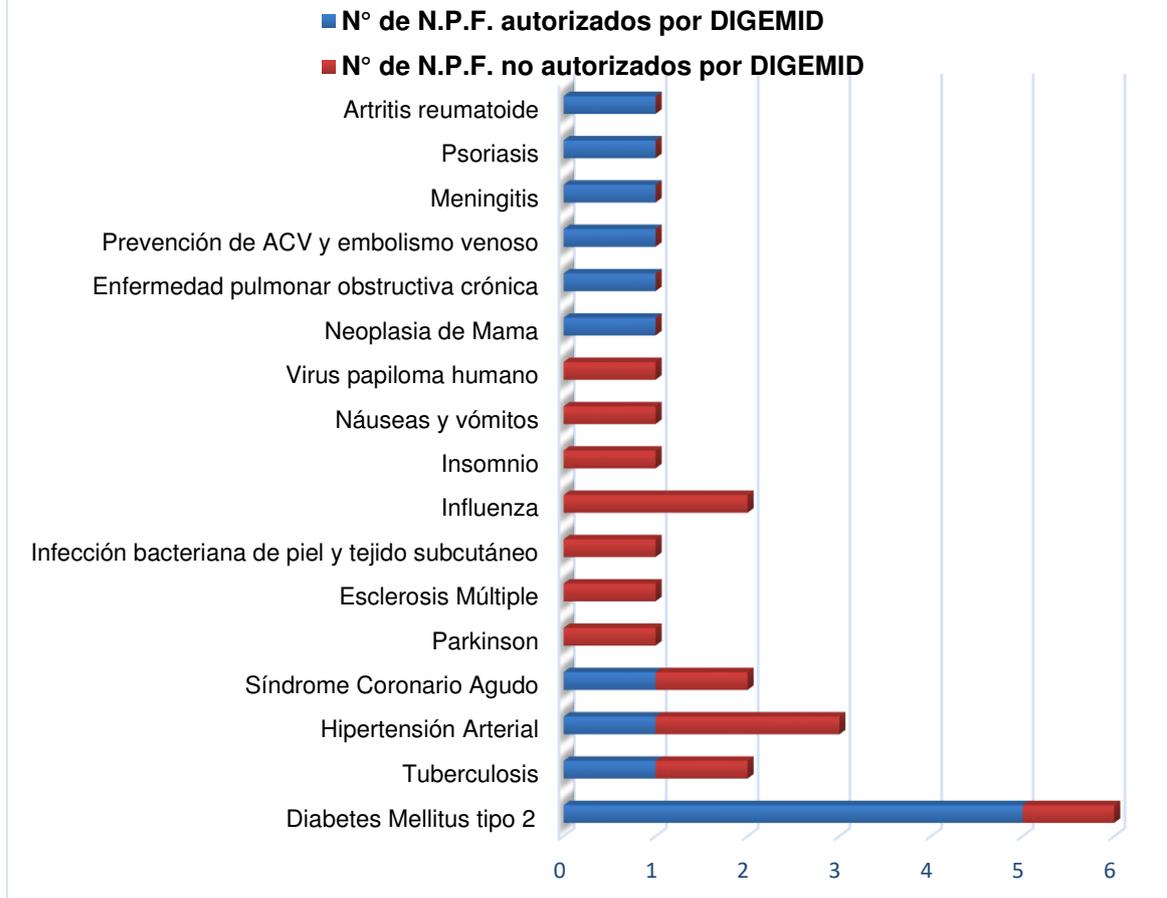
TABLA N°20: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú con autorización de comercialización internacional, pero no nacional

NUEVOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS (N.P.F.)	INDICACIONES MÉDICAS	N° N.P.F. no autorizados por DIGEMID
(E)Albiglutida	Diabetes Mellitus tipo 2	1
(I)Delamanid	Tuberculosis	1
(C)Macitentan (C)Selexipag	Hipertensión Arterial	2
(C)Vorapaxar	Síndrome Coronario Agudo	1
(Ps y Nr) Safinamida	Parkinson	1
(Nr) Peginterferón Beta 1 ^a	Esclerosis Múltiple	1
(I) Tedizolid	Infección bacteriana de piel y tejido subcutáneo	1
(N) Favipiravir (N) Peramivir	Influenza	2
(Nr)Suvorexant	Insomnio	1
(O) Rolapitant	Náuseas y vómitos	1
(P, I) Vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano	Virus papiloma Humano	1
Total =		13

(C): Cardiología, (D): Dermatología, (E): Endocrinología, (I): Infectología, (N): Neumología, (Nr): Neurología, (O): Oncología, (P): Pediatría, (Ps): Psiquiatría, (R): Reumatología.

En la Tabla N° 20 se observa un total de 11 indicaciones médicas para los 13 nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que han obtenido una autorización de comercialización a nivel internacional ya sea en Estados Unidos, Unión Europea y/o Japón, pero no en el Perú.

GRÁFICA N°10: Indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú autorizados y no autorizados por DIGEMID



En la Gráfica N°10 se unifican tanto las indicaciones médicas de los 14 nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú que han obtenido una autorización de comercialización en el Perú por DIGEMID y los 13 nuevos productos farmacéuticos también investigados en el Perú pero que no tienen una autorización de comercialización otorgada por DIGEMID pero si por alguna otra entidad regulatoria ya sea de Estados Unidos, Unión Europea y/o Japón, pudiéndose apreciar que de las 11 indicaciones médicas correspondientes a aquellos productos con autorización de comercialización internacional pero no nacional, 7 corresponden a indicaciones diferentes a las autorizadas en el Perú durante el periodo de estudio.

V. DISCUSIÓN:

Durante el periodo de estudio del presente trabajo de investigación se han encontrado 140 Ensayos clínicos autorizados que estuvieron orientados a la estudio de un nuevo producto farmacéutico en investigación con una tendencia decreciente entre los años 2008 y 2011 y un aumento no significativo para el año 2012; lo cual se corresponde con el artículo de Bayona A. en el cual se menciona que el número de estudios presentados para aprobación y el porcentaje de estudios aprobados por el INS tienden a disminuir desde el año 2009 mientras que el porcentaje de estudios rechazados crece desde entonces⁽⁸⁾; asimismo, en la figura 7 extraída del REPEC se puede observar que las solicitudes de autorización alcanzaron el pico más alto en el año 2008⁽⁴⁰⁾.

Según la Tabla N°2 y el gráfico N° 1 el mayor porcentaje de ensayos clínicos orientados a la investigación de un nuevo producto farmacéutico en el Perú corresponde a la Fase III; mientras que la fase II se encuentra en menor proporción; asimismo, no se evidenciaron ensayos clínicos fase I; por lo que se corresponde con la referencia revisada, en la que se precisa que las fases I y II implican mayores desafíos tecnológicos y; por lo tanto, se concentran tanto en los Estados Unidos, Japón y Europa⁽⁵⁾; mientras que en los países fármaco-emergentes se realizan con más frecuencia la fase III⁽⁴⁾.

Por otro lado, al referirnos a las fases de ensayos clínicos realizados en el Perú de aquellos productos con autorización de comercialización nacional e internacional es evidente que la prevalencia de la fase III se origina como consecuencia de tener una mayor cantidad de ensayos clínicos en fase III realizados en Perú; asimismo, es importante mencionar que de los 14 nuevos productos farmacéuticos investigados y autorizados para su comercialización en

el Perú, al menos 1 de ellos (Dapagliflozina) fue estudiado en 2 fases de ensayos clínicos (II y III), de la misma manera el producto farmacéutico Safinamida autorizado para su comercialización en la Unión Europea ha sido investigado en la población peruana en las fases II y III; sin embargo, a la fecha de culminación del presente estudio no tiene registro sanitario en el Perú. Entonces, si partimos de la siguiente afirmación “los estudios de fase III proporcionan la base de la aprobación para el lanzamiento al mercado⁽⁴⁾” y según los resultados de la tabla N°4 Estados Unidos es el país que obtuvo mayor número de autorizaciones con 23 nuevos productos farmacéuticos autorizados por la US-FDA, de los cuales 21 (91,30%) son aquellos que tienen por lo menos 1 ensayo clínico fase III realizado y finalizado en el Perú (según tabla N°10); por lo tanto, teniendo en cuenta que en Perú solo se autorizaron 14 productos farmacéuticos, entonces podemos afirmar que 7 productos investigados en el Perú que han demostrado seguridad y eficacia, aún no se han puesto en manos de los pacientes del territorio nacional, a pesar de estar ya autorizados para su comercialización en los Estados Unidos. Respecto a clasificación de los productos farmacéuticos por especialidad médica podemos afirmar según los resultados de las gráficas N° 2, 4, 6 y 8 que las especialidades prevalentes de los productos farmacéuticos autorizados para su comercialización tanto en Perú como a nivel Internacional son coincidentemente Endocrinología y cardiología; sin embargo en el artículo de Minaya G. et al., se evidencia que la 1era especialidad médica más común correspondiente a los ensayos clínicos autorizados en el Perú en el periodo 1995 al 2014 es oncología⁽⁴⁷⁾; asimismo, podríamos mencionar que el único producto oncológico autorizado en Perú, la Unión Europea y Japón según la investigación realizada, fue Trastuzumab emtansina; y en Estados Unidos fueron Trastuzumab emtansina

y Rolapitant, lo cual podría llevar a plantear que, la razón por la cual los ensayos clínicos para productos oncológicos no se plasman en nuevos productos farmacéuticos autorizados para su comercialización podría deberse a una necesidad de realizar mayor cantidad de ensayos clínicos para demostrar seguridad y eficacia, pues de acuerdo a la literatura para un sólo producto en estudio se realizan entre 25 y 35 ensayos clínicos⁽⁴⁾, sin embargo necesitaríamos un estudio de mayor profundidad para poder determinar las causas reales.

Respecto al origen de los nuevos productos farmacéuticos investigados y autorizados para su comercialización, se evidencia que los de síntesis química se registraron en mayor proporción que los de origen biológico tanto a nivel nacional como internacional, lo cual coincide con lo mencionado por Lybecker K., quien menciona que los productos de síntesis química aún comprenden más del 90% de los medicamentos actualmente disponibles ⁽⁷⁾. Adicionalmente, si se compara la cantidad de autorizaciones de comercialización nacional e internacional de biológicos autorizados luego de haber sido ensayados en el Perú se aprecia que 6 productos fueron autorizados en los Estados Unidos y la Unión Europea (según gráficas N°5 y N°7), 3 en Perú (según gráfica N°3) y solo 2 en Japón (según gráfica N° 9); en este punto es necesario apreciar que Japón fue el país con menor número de autorizaciones de entidades biológicas incluso por debajo de Perú, lo cual podría deberse a las diferencias en cuanto a su regulación, pues a pesar de que Japón es uno de los mercados más importantes a nivel mundial la explicación podría estar en los requisitos de Japón para autorizar un nuevo producto, pues a diferencia del resto de países en Japón es necesario presentar estudios clínicos de la población japonesa, a pesar de que ya existan estudios clínicos en otras poblaciones ⁽³⁰⁾.

Respecto a las fechas de autorización de nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú y autorizados para su comercialización a nivel nacional e internacional vemos que en ningún caso los resultados evidenciaron que Perú fue el primer país en obtener autorizaciones de comercialización, a pesar de que la mayoría de los 14 productos registrados (12 productos según tabla N° 6) fueron investigados en ensayos clínicos fase III, por lo que se puede inferir que ningún producto de origen químico fue registrado en el Perú como especialidad farmacéutica categoría 3.

Otro tema de discusión y quizá el más importante que se deriva de la siguiente investigación es que los 14 productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron una autorización de comercialización nacional, han tardado en promedio 25 meses más en la obtención del registro sanitario en comparación con la primera autorización obtenida a nivel internacional, llegando incluso a periodos de retraso de más de 5 años. Al respecto, lo primero que podríamos afirmar es que se aprecia una relación directamente proporcional entre los lugares donde se concentra la mayor densidad de ensayos clínicos y las fechas de autorizaciones, pues Estados Unidos seguido de Europa son los espacios geográficos donde la industria realiza más ensayos clínicos a nivel mundial ⁽⁸⁾ y, donde se autorizaron los nuevos productos del presente estudio, con mayor celeridad.

Por otro lado, casi el 50 % de los productos farmacéuticos (13 productos según tabla N°19) han obtenido autorización de comercialización internacional, pero no en Perú y aunque se necesitaría un periodo de tiempo más extenso para determinar si estos productos llegaron o no a obtener un registro sanitario, es evidente el problema de retrasos en las autorizaciones de comercialización

Nacional de los productos que han sido ensayados en población peruana, siendo por ejemplo un caso representativo el Peramivir el cual fue autorizado en Japón en enero del 2010, y posteriormente autorizado en Estados Unidos en el 2014 por la designación de revisión prioritaria lo cual evidencia que el producto fue autorizado para tratar una afección grave y demostró una mejora significativa en la seguridad y eficacia respecto de otros tratamientos⁽¹⁷⁾; sin embargo, a diciembre del año 2015 en el Perú aún no tenía un registro sanitario, ni una solicitud de registro sanitario. Entonces, existe evidencia objetiva de los retrasos en autorizar nuevos productos farmacéuticos en el Perú, cuyas causas posibles podríamos encontrarlas en el análisis de las diferentes regulaciones; de este modo empezaríamos por preguntarnos ¿Por qué Estados Unidos es el país que más rápido autoriza nuevos productos?, ante tal interrogante podemos identificar que la US-FDA es la encargada de regular y autorizar en Estados Unidos tanto el producto farmacéutico en investigación como el producto farmacéutico a ser comercializado, lo que no sucede en el Perú; así también desde 1992 la US-FDA en la búsqueda de reducir los tiempos de aprobación de nuevos productos farmacéuticos creó el PDUFA con la finalidad de contratar nuevo personal capacitado para reducir los tiempos de aprobación ⁽¹⁵⁾, otra de las medidas de la US-FDA para estar a la vanguardia son las reuniones durante el proceso de desarrollo del producto, como por ejemplo las reuniones previas a las NDA/BLA para resolver los problemas de manera temprana⁽¹⁰⁾. Si nos referimos a la Unión Europea rescatamos que a través de la EMA, reúne un sólido equipo de expertos de toda Europa lo cual permite el asesoramiento científico durante el desarrollo de los productos farmacéuticos⁽¹⁹⁾, las solicitudes de ensayos clínicos son aprobadas a nivel de Estado miembro, mientras que las solicitudes de

autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado se presenta solo a la EMA^(20,21), sin embargo ésta demora en promedio 6 meses más que la US-FDA incluyendo la autorización otorgada por la Unión Europea, debido principalmente al tiempo que tarda el solicitante en responder las consultas del CHMP y los retrasos en la opinión del CHMP y de la Comisión Europea⁽²⁴⁾. De acuerdo a la literatura revisada vemos que Japón está enfrentando y superando el retraso en la obtención de nuevas autorizaciones sanitarias de comercialización, debido principalmente a que la PMDA requiere datos de ensayos clínicos en pacientes japoneses y el precio de los nuevos productos farmacéuticos lo establece el Estado Japonés⁽³⁰⁾, debido a esa problemática, Japón ha tomado algunas medidas como es unirse a ensayos clínicos globales, aumentar su personal y ofrecer un servicio de consulta para ensayos clínicos, estrategia de investigación y desarrollo, incluyendo las vías de revisión prioritaria^(29,32). Entonces en términos generales vemos que tanto las entidades regulatorias de Estados Unidos, Unión Europea y Japón coinciden en que las interacciones entre el solicitante o patrocinador y la entidad regulatoria y una cantidad idónea de personal capacitado como evaluadores, son el punto clave para la obtención de autorizaciones de nuevos productos farmacéuticos innovadores de calidad en el momento oportuno, así también las entidades regulatorias de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón ofrecen iniciativas regulatorias para acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos⁽³³⁾.

Si analizamos la normativa peruana vemos que no existe ninguna iniciativa regulatoria establecida que permita acelerar el desarrollo y/o el proceso de autorización de nuevos productos farmacéuticos para la obtención de

autorizaciones sanitarias de manera acelerada; consecuencia de ello los paciente en muchas ocasiones podrían no reciben la mejor opción terapéutica, teniendo como única opción la autorización excepcional de un producto farmacéutico sin registro sanitario si y solo si existe una justificación médica de por medio^(44,45), cabe señalar que ello no implica de ninguna manera la obtención de un registro sanitario o autorización de comercialización.

De acuerdo a la tabla N°17 y 18 se observa que tanto la US-FDA como la EMA y la PMDA, están utilizando sus procedimientos regulatorios acelerados; asimismo cabe señalar que la US-FDA es la entidad regulatoria que aplica estos procedimientos en mayor proporción, lo cual podría significar otra razón para explicar porque es Estados Unidos quien lleva con más celeridad nuevos productos farmacéuticos al mercado. Si continuamos analizando la normativa peruana respecto de las otras entidades regulatorios observamos que, tanto el INS como DIGEMID que son dos autoridades regulatorias diferentes del Ministerio de Salud del Perú participan en la autorización de un ensayo clínico^(36,38), mientras que para la autorización de comercialización es DIGEMID la entidad encargada de ello⁽⁴¹⁾; lo cual no ocurre en Estados Unidos en donde solo la US-FDA, otorga tanto la autorización de los ensayos clínicos como las autorizaciones de comercialización.

Otro punto importante que se puede extrapolar de los resultados de la tabla N°18 y 19 es que otro motivo de los retrasos en las autorizaciones de comercialización podría deberse a que los patrocinadores luego de realizar los ensayos clínicos en el Perú, no solicitan o tardan en solicitar una autorización de comercialización ante DIGEMID, lo cual guarda relación con lo mencionado por Homedes N. y Ugalde A. en su artículo, quienes afirman que las agencias latinoamericanas

responsables de la aprobación de los ensayos clínicos no consideran si los productos probados estarán disponibles y serán asequibles, a excepción de Brasil quien si menciona en su reglamentación que los productos farmacéuticos probados en su país deberán ser registrados cuando demuestren seguridad y eficacia, aunque según los autores al parecer tampoco se está aplicando ⁽⁴⁸⁾.

Finalmente, respecto a las indicaciones médicas de los nuevos productos farmacéuticos autorizados por DIGEMID (según Tabla N°19) se destacan 5 nuevos productos farmacéuticos para el tratamiento de “Diabetes Mellitus tipo 2” que han logrado obtener un registro sanitario y por tanto se han puesto en manos de la población peruana, pero a la vez existen productos farmacéuticos investigados en el Perú que ya han logrado demostrar seguridad y eficacia mediante estudios clínicos en población peruana para indicaciones médicas de importancia alta para la salud pública, como son los productos farmacéuticos contra el Parkinson, la esclerosis múltiple, la influenza, entre otros; pero que a la fecha de término del presente estudio aún no cuentan con una autorización de comercialización en el Perú (según tabla N°20 y gráfica N°10). Entonces, al analizar este párrafo podemos decir que si bien el reglamento de ensayos clínicos en el Perú menciona en su artículo 67° literal d que para la autorización de un ensayo clínico uno de los criterios establecidos es que los productos en investigación “Sean considerados prioritarios para la salud pública del país o se encuentren dentro de las Políticas y/o Prioridades de Investigación determinadas por el Ministerio de Salud”⁽³⁹⁾, existe la falta de una interrelación directa entre la entidad que aprueba ensayos clínicos en el Perú y la entidad que aprueba los productos farmacéuticos para comercialización en el Perú.

VI. CONCLUSIONES:

- 1- Con el presente trabajo se identificaron 27 productos farmacéuticos investigados en el Perú, cuyos ensayos clínicos fueron autorizados entre los años 2008 y 2012, y obtuvieron autorización de comercialización nacional e internacional a diciembre del 2015, de los cuales 23 fueron autorizados en Estados Unidos, 21 en la Unión Europea, 17 en Japón y 14 en Perú.
- 2- Considerando la cuantificación de los 140 ensayos clínicos orientados al estudio de nuevos productos farmacéuticos, se concluye que:
 - La fase de ensayo clínico más estudiada en el Perú fue la Fase III (58,57 %), seguida de la fase II (40,00 %) y finalmente la fase II/III (1,42 %). No hubo evidencia de ensayos clínicos fase I.
 - La cantidad de ensayos clínicos ha disminuido significativamente entre los años 2008 y 2011 de 54 a 12 ensayos clínicos, con un incremento de 3 ensayos clínicos en el año 2012 respecto del año 2011.
- 3- Respecto a los 27 productos farmacéuticos investigados en el Perú que obtuvieron autorización de comercialización Nacional e Internacional se concluye que:
 - Los ensayos clínicos cursados en el Perú para dichos productos farmacéuticos fueron llevados a cabo en mayor porcentaje en la fase III (Perú: 78, 57 %; EE.UU.: 86,96 %; UE: 76,19 % y Japón: 76, 47 %), seguido por la fase II y finalmente la fase II/III. Los productos cuyos ensayos clínicos fueron cursados en el Perú solo en la Fase II y obtuvieron registro sanitario nacional y en Estados Unidos fueron 2 (Trastuzumab emtansina y Bedaquilina); en la Unión Europea se autorizaron 3 (Trastuzumab emtansina, Bedaquilina y Delamanid), y en Japón también

se autorizaron 3 productos (Trastuzumab emtansina, Delamanid y Favipiravir). Finalmente, un solo producto (Dapagliflozina) fue autorizado tanto a nivel nacional e internacional luego de haber cursado las fases II-III y III en el Perú.

- Los 14 y 17 productos autorizados en Perú y Japón respectivamente, se distribuyen en 8 especialidades médicas, mientras que los 23 y 21 productos autorizados en la Unión Europea y Estados Unidos respectivamente, se distribuyen en 9 especialidades médicas; siendo la especialidad médica predominante tanto en Perú, como Japón y la Unión Europea endocrinología, y en Estados Unidos cardiología.
 - Finalmente, respecto al origen de los productos, los de síntesis química son los que se autorizan en mayor proporción tanto a nivel nacional como internacional (Perú: 78,57 %; EE.UU.: 73,9 %; UE: 71,43 % y Japón: 88,24 %); en comparación con los de origen biológico (Perú: 21,43 %; EE.UU.: 26,1 %; UE: 28,57 %; Japón: 11,76 %). Cabe mencionar, que el país con menor número de autorizaciones de comercialización de productos de origen biológico investigados en el Perú fue Japón (con 2 productos farmacéuticos).
- 4- Las autorizaciones de comercialización nacional de los 14 nuevos productos farmacéuticos cuyos ensayos clínicos han sido realizados en la población peruana tardan entre seis y sesenta y seis meses más que las primeras autorizaciones de comercialización otorgadas internacionalmente (EE.UU., UE o Japón), y un tiempo promedio de 25 meses. Asimismo, en ningún caso Perú fue el primer país en otorgar una autorización de comercialización para los nuevos productos farmacéuticos investigados a nivel nacional.

- 5- Se han identificado 13 nuevos productos farmacéuticos investigados en el Perú y autorizados para su comercialización a nivel internacional, pero no nacional, de los cuales, diez han sido autorizados en Estados Unidos, ocho en la Unión Europea y solo cinco en Japón.
- 6- Se han identificado 10 indicaciones médicas para los productos autorizados en el Perú y 11 para los productos autorizados internacionalmente (EE.UU., UE y/o Japón).

La principal indicación médica de los nuevos productos farmacéuticos investigados y autorizados en Perú fue para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Adicionalmente, se hallaron 7 indicaciones médicas solo identificadas en productos autorizados a nivel internacional ya sea en Estados Unidos, Unión Europea y/o Japón (tratamiento del párkinson, esclerosis múltiple, influenza, infección bacteriana de piel y tejido subcutáneo, insomnio, náuseas y vómitos, y la vacuna contra el virus papiloma humano).

VII. RECOMENDACIONES:

Establecer en el Perú iniciativas reguladoras, tomando como ejemplo las establecidas en Estados Unidos, Unión Europea y Japón que permitan acelerar el acceso al mercado de nuevos productos farmacéuticos mediante la obtención de una autorización de comercialización, con la finalidad de que estos se pongan en manos de la población peruana en el momento oportuno y que nuestros pacientes con enfermedades en muchos casos crónicas o terminales reciban la mejor opción terapéutica.

Establecer una interrelación directa entre la entidad que autoriza los ensayos clínicos en el Perú (Instituto Nacional de Salud) y la entidad que autoriza los productos farmacéuticos para su comercialización (Dirección General de medicamentos Insumos y drogas) con la finalidad de establecer políticas que permitan que los productos farmacéuticos en investigación que han logrado demostrar seguridad y eficacia en la población peruana y que son una prioridad para la Salud pública puedan ponerse en manos de la población peruana en el momento oportuno mediante la obtención de un registro sanitario.

Analizar una vez más la regulación peruana, para establecer prioridades en la evaluación de los expedientes de solicitudes de registros sanitarios en búsqueda de poder proporcionar a la población peruana nuevos productos farmacéuticos seguros, eficaces, de calidad y en el momento oportuno.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Merck Sharp and Dohme de España. Proceso de investigación, desarrollo y aprobación de un fármaco. [Sede Web]. [Citado el 11 de Julio del 2017]. Disponible en: https://www.msdsalud.es/Assets/docs/dossier_msd/proceso-aprobacion-farmaco.pdf
2. Instituto Nacional de Salud. Reglamento de Ensayos Clínicos. Lima. Decreto Supremo N° 021-2017-SA; 2017
3. Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima: Diario Oficial El Peruano; 26 de noviembre 2009.
4. Karlberg J, Speers M (eds.) Revisión de ensayos clínicos: una guía para el Comité de ética. Hong Kong RP de China: Clinical Trial Magnifier; 2010.
5. Da Silva R, Amorín A, Bellezi D, Carvalho M. Globalization of clinical trials: ethical and regulatory implications. *International Journal of Clinical Trials*. 2016; 3(1):1-8.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. General Considerations for Clinical Trials E8;1997.
7. Lybecker K. The Biologics Revolution in the Production of Drugs. Fraser Institute; 2016.
8. Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012; 29(4):521-8.
9. Hirako M, McAuslane N, Salek S, Anderson C, Walker S. A Comparison of the Drug Review Process at Five International Regulatory Agencies. *Drug*

- Information Journal [Revista en Internet] 2007. [Citado el 15 de agosto del 2017]; 41(3): 291–308. Disponible en: http://cirsci.org/sites/default/files/Drug_Review_Process_Five_Reg_Agencies.pdf
10. Huf R, Hoofwijk T, Turner J. The Role of Regulatory Agencies in New Drug Development: A Global Perspective. Journal for Clinical Studies [Revista en Internet] 2014. [Citado el 15 de setiembre del 2017]; 6(1): 20-2. Disponible en: <http://www.jforcs.com/wp-content/uploads/2014/02/The-Role-of-Regulatory-Agencies-in-New-Drug-Development-A-Global-Perspective.pdf>
11. Putzeist M. Marketing authorisation of new medicines in the EU: Towards evidence-based improvement [Tesis doctoral en línea]. Holanda: Universidad de Utrecht ; 2013 [Citado el 15 de agosto del 2017]; 209 p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21298en/s21298en.pdf>
12. Jawahar N, Vidhya T. Regulatory Requirements for the Drug Approval Process in US, Europe and India. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. [Revista en Internet] 2017. [Citado el 11 de diciembre del 2017]; 9(10): 1943-52. Disponible en: <https://www.jpsr.pharmainfo.in/Documents/Volumes/vol9Issue10/jpsr09101759.pdf>
13. Institute of Medicine of the National Academies. International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development: Workshop Summary. Washington, DC: The National Academies Press; 2013.

14. Dabrowska A, Thaul S. How FDA Approves Drugs and Regulates Their Safety and Effectiveness. Congressional Research Service; 2018.
15. Kepplinger E. FDA's Expedited Approval Mechanisms for New Drug Products. Biotechnology Law Report. [Revista en Internet] 2015. [Citado el 15 de diciembre del 2017]; 34(1): 15-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326266/pdf/blr.2015.9999.pdf>
16. U.S. Food and Drug Administration. PDUFA Reauthorization performance goals and procedures fiscal years 2013 through 2017; 2013 [Citado el 11 de Julio del 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/81306/download>
17. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry Expedite Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics; 2013 [Citado el 12 de Julio del 2017]. Disponible en: <https://www.everylifefoundation.org/wp-content/uploads/2013/07/FDA-Draft-Guidance-Expedited-Programs-Darshan-Wariabharaj.pdf>
18. U.S. Food and Drug Administration. Fast Track; 2018 [Citado el 30 de abril del 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>
19. European Medicines Agency. The European regulatory system for medicines and the European Medicines Agency, A consistent approach to medicines regulation across the European Union; 2016 [Citado el 15 de Julio del 2017]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory->

system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-
medicines_en.pdf

20. Kashyap U, Gupta V, Raghunandan H. Comparison of Drug Approval Process in United States & Europe, J. Pharm. Sci. & Res. [Revista en Internet] 2013. [Citado el 15 de diciembre del 2017]; 5(6): 131-136.
Disponibile en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.375.519&rep=rep1&type=pdf>
21. Ludwig Boltzmann Institut. Marketing Authorisations under Exceptional Circumstances for Oncology Drugs An analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs, 2013. [Citado el 17 de marzo del 2018].
Disponibile en: http://eprints.hta.lbg.ac.at/992/1/HTA-Projektbericht_Nr.65.pdf
22. European Medicines Agency. Authorisation of medicines; 2014 [Actualizada en el 2017; citado el 15 de abril del 2018]. Disponibile en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>.
23. Rashmi R, Roberts S, Shah D. A fresh perspective on comparing the FDA and the CHMP/EMA: approval of antineoplastic tyrosine kinase inhibitors, Br J Clin Pharmacol [Revista en Internet] 2013. [Citado el 18 de diciembre del 2017]; 76(3): 396-411. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769667/pdf/bcp0076-0396.pdf>
24. Beishon M. Approval rating: how do the EMA and FDA compare?, CancerWorld [Revista en Internet] 2014. [Citado el 18 de diciembre del 2017]; 396-411. Disponibile en: https://cancerworld.net/wp-content/uploads/2017/01/9944_pagina_12_17_Cutting_Edge.pdf

25. European Medicines Agency. Accelerated assessment. [Sede Web]. [Citado el 5 de enero del 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
26. European Medicines Agency. Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) NO 726/2004; 2005. [Citado el 7 de marzo del 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf
27. European Medicines Agency. Early access to medicines Development support and regulatory tools; 2016. [Citado el 8 de marzo del 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/early-access-medicines-development-support-regulatory-tools_en.pdf
28. Dabney J, What's the Drug Approval Process in Japan?; 2016. [Citado el 11 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://marketrealist.com/2016/04/whats-drug-approval-process-japan/>
29. Pharmaceutical and Medical Device Agency. Drugs Reviews. [Sede Web]. [Citado el 16 de marzo del 2018]. Disponible en: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html>
30. Tanimoto T. A perspective on the benefit-risk assessment for new and emerging pharmaceuticals in Japan. Drug Design, Development and Therapy [Revista en Internet] 2015. [Citado el 15 de diciembre del 2017]; 9: 1877–1888. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4386774/pdf/dddt-9-1877.pdf>
31. Hosoda N, Ishiji H. Japan: Key considerations for successful PMDA consultation meetings. *Regulatory Rapporteur*. [Revista en Internet] 2015. [Citado el 6 de enero del 2018]; 12(3): 4–7. Disponible en: https://embed.topra.org/sites/default/files/regrapart/1/6054/15-3_regulatory-rapporteur-pmda-meetings.pdf
32. APEC Harmonization Center, Drug approval system of Japan; 2016. [Citado el 21 de marzo del 2018]. Disponible en: <https://www.nifds.go.kr/apec/article/view.do?articleKey=2973&searchTitleFlag=1&boardKey=98&menuKey=73¤tPageNo=1>
33. IDA, a Covance Company. Sakigake (Forerunner) Initiative. [Sede Web]. [Citado el 8 de mayo del 2018]. Disponible en: <https://www.i-d-a.com/japans-regulatory-environment/sakigake-forerunner-initiative/>
34. Rojas G. ¿Progreso de la medicina o violación de derechos?: Apuntes en torno a los ensayos clínicos en el Perú. *Foro jurídico*; [Revista en Internet] 2015. [Citado el 28 de febrero del 2018]; 14:62–69. Disponible en: <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/forojuridico/article/viewFile/13750/14374>
35. Moreno L. Regulación de la Investigación Clínica en el Perú, Iniciativa Panamericana en Bioética (PABI). [Citado el 2 de enero del 2018]; 1-8. Disponible en: https://bioethics.miami.edu/_assets/pdf/international/pan-american-bioethics-initiative/peru/Modules/Module14004.pdf
36. Fuentes D, Minaya G, Ayala B. Rol del estado como autoridad reguladora de ensayos clínicos en el Perú. *Rev. Perú. med. exp. salud pública*;

- [Revista en Internet] 2012. [Citado el 27 de febrero del 2018]; 29(4): 516–20. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a15v29n4.pdf>
37. Centro de Información y Documentación Científica del INS. Instituto Nacional de Salud: Memoria anual 2009. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2010
38. Rojas G. Ensayos clínicos en el Perú: ¿Investigar o no investigar?, he ahí el dilema. Parthenon [publicación periódica en línea] 24 de agosto del 2015. [Citado el 22 de febrero del 2018]. Disponible en: <http://www.parthenon.pe/columnistas/gabriela-rojas-bellido/ensayos-clinicos-en-el-peru-investigar-o-no-investigar-he-ahi-el-dilema/>
39. Instituto Nacional de Salud. Reglamento de Ensayos Clínicos. Lima. Integra: El DS 017-2006-S.A, El DS 006-2007-S.A y El DS 011-2007-S.A; 2010.
40. Instituto Nacional de Salud. Presentación. [Sede Web]. [Citado el 13 de enero del 2019]. Disponible en: <https://ensayosclnicos-repec.ins.gob.pe/acerca-del-repec/presentacion>
41. DIGEMID. ¿Qué es la DIGEMID?. [Sede Web]. [Citado el 18 de marzo del 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=39>
42. Dongo V. Ley N.º 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, Rev Peru Med Exp Salud Publica; [Revista en Internet] 2009. [Citado el 5 de marzo del 2018]; 26(4): 517–29. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n4/a14v26n4.pdf>

43. Vázquez H, Salas S, Figueroa L, Gutiérrez S. Eficacia y seguridad en la nueva regulación de productos farmacéuticos en el Perú, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*; [Revista en Internet] 2012. [Citado el 12 de marzo del 2018]; 29(4):545-48. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n4/a20v29n4.pdf>
44. DIGEMID. Reglamento para el registro, control y vigilancia sanitaria de productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Lima. Decreto Supremo N° 016-2011-SA; 2011.
45. DIGEMID. Modifican artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Lima. Decreto Supremo N° 016-2013-SA; 2013.
46. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2013: With Special Feature on Prescription Drugs; 2014. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus13.pdf>
47. Roque J, Minaya G, Salinas E, Fuentes D. Situación de los ensayos clínicos y entidades que participan en su ejecución en el Perú. *Rev.peru.epidemiol*; [Revista en Internet] 2014. [Citado el 30 de marzo del 2018]; 18(2):2-4. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/2031/203131877002/>
48. Homedes N, Ugalde A. Availability and affordability of new medicines in Latin American countries where pivotal clinical trials were conducted. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015 [Citado el 5 de junio del 2019]; 93:674–683. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22120en/s22120en.pdf>