

# ¿Cuánto cuesta y cuánto tarda el desarrollo de un nuevo medicamento?

## **Autores:**

\*Alejandro Mesa Urdinola M.D., MSc.

\*\*Diana Jaimes M.D., MSc.

\*\*\*Catherine Correa Torres BSc., MSc.

\*\*\*\*Gabriel Germán Ribón Quintero M.D.

\*\*\*\*\*José Franklin Ruiz Gómez M.D., MSc.

## **Resumen<sup>1</sup>**

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso importante y necesario, dado que cubre necesidades de salud no resueltas, ofrecen mejores perfiles de eficacia y seguridad a través de mecanismos de acción novedosos. Este proceso requiere de un proceso largo y complejo, además de una gran cantidad de inversión de recursos, los cuales deben ser asumidos por el estado o por la sociedad. Revisaremos en este artículo la historia del descubrimiento de nuevos medicamentos, el proceso de desarrollo y los costos asociados, y el proceso de aprobación por las agencias de salud.

## **Abstract**

The development of new drugs is an important and necessary process, since it covers unresolved health needs and offers better efficacy and safety profiles through novel mechanisms of action.

---

\* *Médico Internista, Magister en Epidemiología Clínica, alto perfil en el área Médica de la industria Farmacéutica con experiencia en el área clínica y en docencia. Creación, desarrollo y manejo de Departamentos Médicos.*

\*\**Médico, estudiante de doctorado en epidemiología y bioestadística, magíster en epidemiología, con experiencia en acceso a mercados y asuntos médicos en la industria farmacéutica.*

\*\*\* *Microbióloga y Magíster en Farmacología. Diez años de experiencia en la industria farmacéutica desarrollando actividades locales, regionales y globales en las áreas de Estudios Clínicos, Farmacovigilancia y Seguridad del Paciente, Información Médica y Calidad de Procesos Médicos.*

\*\*\*\* *Gerente Médico con amplia experiencia en el manejo, capacitación y organización de los procedimientos en las áreas de mi especialidad, postgrado en medicina interna, fellow en enfermedades infecciosas.*

\*\*\*\*\* *MD, Farmacólogo MSc. 20 años de experiencia en la docencia en el ejercicio de la medicina farmacéutica y asuntos médicos en universidades colombianas y empresas multinacionales. Amplia experiencia y sólidos conocimientos en el campo de los asuntos médicos.*



This process requires a long and complex process, as well as a large amount of investment of resources, which must be assumed by the state or by society. We will review in this article the history of new drug discovery, the development process and associated costs, and the approval process by health agencies.

## **Palabras Clave**

Drug development, drug approval, drug research, food and drug administration, orphan drug, new drug development

## **Introducción**

Para todo aquel que requiera un medicamento, el desarrollo de nuevas moléculas ofrece menos efectos secundarios, mejoría de la calidad de vida y productividad, menos recaídas y necesidad de hospitalizaciones, y lo más importante, se puede prolongar la sobrevida. Este proceso se ha perfeccionado con el paso del tiempo, la tecnología y el mejor conocimiento de las enfermedades, lo que ha permitido en las últimas décadas un acelerado desarrollo de terapias cada vez más específicas para tratarlas. Pero el tiempo de desarrollo de un medicamento no es corto, y debido a la gran cantidad de recursos que requiere, su costo es muy elevado, costo que alguien debe asumir y arriesgar, y no siempre se logra un resultado exitoso.

Además del reto del tiempo y el costo, el proceso de desarrollar un nuevo medicamento requiere sobrepasar complejos procesos regulatorios para asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos, lo cual es deseable, pero incrementa los riesgos de fracaso para las compañías de investigación y desarrollo en áreas donde ya los riesgos por su naturaleza son altos.



## Presentación del caso

### 1. El descubrimiento de un medicamento: perspectiva histórica

#### Introducción

En esta sección se hace un recuento de la historia reciente del desarrollo de medicamentos, con especial atención a los cambios impuestos por la pandemia, que puso a prueba la capacidad y credibilidad de la industria farmacéutica. El éxito de las vacunas contra el COVID-19 ha llevado a un debate importante, si se pudo hacer esto para el COVID-19, ¿por qué no para otras enfermedades? Hay tantas personas padeciendo otras enfermedades graves y con necesidades urgentes, por esto debemos tomar las lecciones aprendidas para continuar avanzando a la velocidad de la ciencia.

**Siglo XX.** El desarrollo científico de los medicamentos nació y evolucionó en el siglo XX, que comenzó con experimentos hechos con un número pequeño de sujetos, con brebajes, extractos y pociones para transformarse gradualmente en un proceso fuertemente regulado, que requiere elevada inversión y largos periodos de investigación (Heath & Colburn, 2000). A mediados de este siglo comenzó la denominada "edad de oro" del descubrimiento de fármacos, basada en el tamizaje de pequeñas moléculas, en animales, órganos enteros o tejidos. Esta metodología de "ruleta molecular" dio lugar a muchos nuevos medicamentos, por ejemplo, antibióticos e inmunosupresores, pero su productividad declinó rápidamente. El desarrollo de nuevos productos se vigorizó en los 70 con avances en la comprensión de las funciones biológicas y su correlación con las propiedades estructurales de los compuestos que dieron paso a un desarrollo más eficiente de nuevos fármacos (Dugger et al., 2017). Esta nueva etapa se caracterizó por la explosión de la investigación en ciencias biomédicas, apoyada por desarrollos tecnológicos como la informática y altos niveles de especialización y cooperación interdisciplinaria, para convertir una nueva entidad química en un medicamento aprobado para uso. Esta transformación requirió el concurso de la química, farmacología básica y clínica, toxicología, epidemiología clínica, farmacocinética, genética, biología molecular y biotecnología, entre otras (Heath & Colburn, 2000).



Estos años vieron el desarrollo de nuevos métodos bioanalíticos y de farmacología clínica que sentaron bases para realizar ensayos clínicos más seguros, con metodologías para establecer dosis, régimen de dosis, niveles plasmáticos y concentraciones de metabolitos como determinantes de resultados beneficiosos y de efectos adversos. De otro lado, se fortalecieron los sistemas regulatorios con mayores exigencias en cuanto a seguridad de los medicamentos (Heath & Colburn, 2000).

La farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD) se incorporaron a lo largo de todas las etapas del desarrollo de medicamentos, desde la farmacología y toxicología preclínicas y luego en todas las etapas de la investigación clínica. Se desarrollaron exponencialmente modelos animales para llegar con mejor documentación a la exposición humana (Heath & Colburn, 2000).

Los estudios tempranos de PK/PD, en poblaciones pequeñas, se convirtieron en estándar para el diseño posterior de ensayos clínicos con grandes poblaciones. También se hizo evidente que incluso grandes ensayos multicéntricos eran insuficientes para evaluar adecuadamente la seguridad en la fase de poscomercialización, cuando millones de pacientes son expuestos al medicamento, impulsando los sistemas de farmacovigilancia y los estudios observacionales en la práctica cotidiana que hoy conocemos como evidencia de la vida real (Heath & Colburn, 2000).

En la década de los 80 se fomentó el estudio y regulación de medicamentos para enfermedades raras, igualmente se establecieron pautas para aprobar medicamentos genéricos, regular los suplementos dietéticos, los dispositivos médicos y la publicidad de los medicamentos (Heath & Colburn, 2000).

Otro legado de esta década fue el desarrollo de los estudios toxicológicos que pasaron de ser meramente observacionales al estudio del mecanismo productor de toxicidad, con modelos *in vitro* para identificar productos cancerígenos, genotóxicos y antigénicos con modelos animales completos y animales transgénicos para predecir tempranamente la seguridad de los medicamentos (Heath & Colburn, 2000).



También se implementaron en este periodo biomarcadores bioquímicos, genéticos y de varios tipos más, que luego de ser validados en estudios preclínicos comenzaron a implementarse en los protocolos clínicos, demostrando utilidad para evaluar seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos (Heath & Colburn, 2000).

En los estudios clínicos se inició la utilización de herramientas con mayor poder predictivo para evaluar riesgos potenciales en los voluntarios, como mediciones de exposición, relación dosis-efecto y perfiles de eventos adversos que permiten definir tempranamente la continuidad, la suspensión o redireccionamiento del desarrollo clínico (Heath & Colburn, 2000).

La última década del siglo XX incorporó, en forma vertiginosa, nuevos desarrollos tecnológicos. De otro lado, enfermedades como el cáncer y el SIDA pusieron en evidencia la necesidad de aprobar nuevos medicamentos con base en criterios sustitutos de valoración como los biomarcadores, para determinar seguridad, eficacia y toxicidad, en lugar de los desenlaces clínicos clásicos (Heath & Colburn, 2000).

También se inició la aplicación de la alometría (correlación de parámetros farmacocinéticos con el peso corporal de diferentes especies experimentales) para la selección de dosis en los ensayos clínicos. Hubo un movimiento para cambiar valores farmacocinéticos, como concentración máxima o área bajo la curva, por conceptos más dinámicos como la biodisponibilidad. La química combinatoria aportó nuevas moléculas con más rapidez. El tamizaje de alto rendimiento implicó un crecimiento acelerado de bibliotecas de compuestos (Heath & Colburn, 2000).

Otro aspecto relevante fue develar el rol de los polimorfismos genéticos en el metabolismo de los fármacos y el papel de los transportadores celulares como elementos que pueden alterar el perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos (Heath & Colburn, 2000).

**Siglo XXI.** En las primeras décadas del nuevo siglo, la I&D (Investigación y Desarrollo) de nuevos medicamentos continúa acelerando de manera intensa, incorporando genómica, terapia génica, medicina de precisión y mejorando su eficiencia (Dugger et al., 2017). Así, por ejemplo, una de las grandes farmacéuticas reportó un recorte de 3 años en el cronograma de desarrollo de nuevos



productos para lograr un promedio de 7 años, versus los 10 años promedio de la década anterior, y un salto en la tasa de éxito de productos en Fase II, del 17% en 2017 al 53% en 2020, con una tasa promedio de aprobación del 8% para el primer uso en humanos y tasas de éxito del 90% en la obtención del registro sanitario. La pandemia del COVID-19 aceleró aún más este proceso, con el desarrollo de vacunas en un plazo de un año (Mullard, 2020).

Este aceleramiento en la I&D se explica por la gran cantidad de nuevos productos candidatos, creados por la ciencia interna propia de los grandes laboratorios de investigación, también por la compra de productos en desarrollo a compañías externas medianas y pequeñas, y por la estrecha colaboración entre centros académicos e industria farmacéutica. Como ejemplo de esta dinámica basta citar el reciente esfuerzo de Astra Zeneca / Universidad de Oxford para desarrollar la vacuna recombinante contra el COVID-19 [AZD1222 (ChAdOx1-S)]. Otro ingrediente para la aceleración de la I&D de nuevos fármacos es el alto nivel de foco y especialización que ha logrado la industria de investigación, actualmente cada empresa de investigación se centra y especializa en unas pocas áreas terapéuticas (Mullard, 2020).

En las dos últimas décadas la I&D del sector farmacéutico se concentró, con muy escasa diferenciación entre compañías, en moléculas pequeñas con targets altamente específicos y en biológicos, así por ejemplo, en el campo de la artritis reumatoidea y psoriasis se cuenta con más de 10 biológicos aprobados, todos ellos eficaces y seguros, pero cuyos resultados clínicos son casi indiferenciables (Singh et al., 2017). Ahora, el objetivo es centrar la ciencia en innovación que transforme la vida de los pacientes, el desarrollo se inicia con candidatos potenciales pioneros en su clase, eliminando fallas en los estudios de Fase Ib y con foco en áreas selectivas de la ciencia para garantizar resultados más seguros, por ejemplo, regulación del ciclo celular, resistencia al cáncer, enfermedades genéticas raras, metabolismo de los lípidos, para citar solo algunas áreas (Mullard, 2020).

La forma más eficaz de acelerar los ensayos clínicos ha sido anticipando inversiones, por ejemplo, invirtiendo desde el principio en la fabricación comercial para que el producto pueda pasar rápidamente a estudios pivotaes. En lugar de esperar largos meses luego de finalizar un estudio de prueba de concepto para comenzar un estudio pivotal, el plazo de fabricación avanzó a unas pocas



semanas. Para poder adelantar y aumentar la inversión en ensayos clínicos, se trabaja con mayores tasas de éxito en Fase II. Veamos esto con más detalle: en el pasado se gastaban cientos de millones de dólares evaluando candidatos de Fase II para tener algunos productos listos para los estudios pivotaes, sabiendo que solo uno de cada seis avanzaría a Fase III, desperdiciando enormes cantidades de dinero. Ahora, es posible racionalizar la inversión y acelerar el proceso porque hay certeza que uno de cada dos productos tendrá éxito. Se invirtió el orden del riesgo para liberar recursos y acelerar procesos. El éxito de esta estrategia se demostró con el desarrollo de vacunas contra el COVID-19, los estudios clínicos de Fase III comenzaron pocos días después de conocer los resultados finales de la Fase II. Esta celeridad fue el resultado de una tasa alta de éxito en la Fase II (Mullard, 2020).

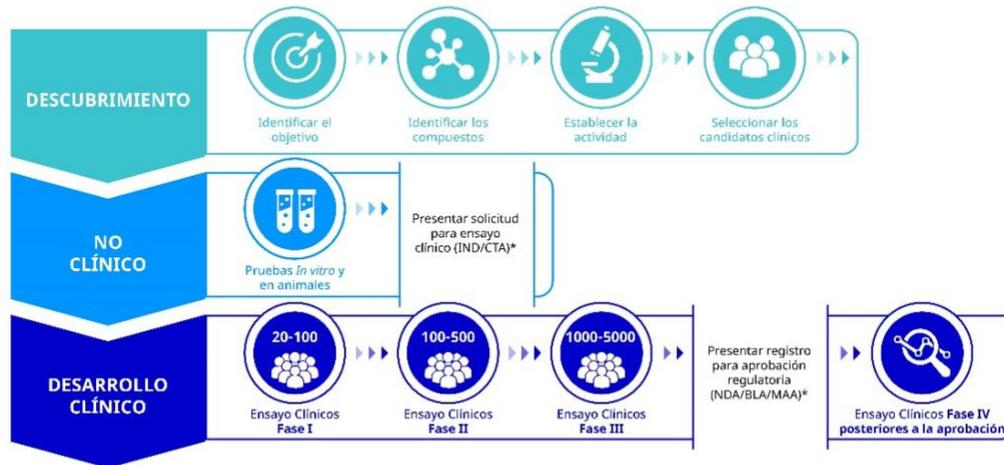
## **Conclusiones**

- La velocidad del desarrollo científico, tecnológico e informático acompañada de nuevos conceptos logísticos derivados de la presión de la pandemia aceleró la creación de nuevos medicamentos a tal punto que actualmente la innovación terapéutica se puede lograr en plazos tan cortos como un año, versus los 10 años de las décadas previas.
- Esta revolución se fundamenta en una colaboración más estrecha entre los entes reguladores, la industria de innovación y las universidades.

## 2. ETAPAS DEL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

El proceso de desarrollo de nuevos fármacos implica la optimización de compuestos y pruebas rigurosas para identificar, entre varios candidatos, el más eficaz y seguro (Pharma, s.f.).

**Figura 1**  
**Descubrimiento y desarrollo de fármacos. Descripción**



\*Presentaciones de datos requeridos para las autoridades regulatorias: Administración e Alimentos y Farmacos (FDA) de Estados Unidos; IND - Nuevo Fármaco bajo Investigación; NDA - Nueva Solicitud de Fármaco; BLA - Solicitud de Licencia Biológica; Agencia Europea de Medicamentos (EMA); CTA - Autorización de Ensayos Clínicos; MAA - Solicitud de Autorización de Comercialización  
Adaptado de: Investigator Training Program, Pfizer 2020

### 1: Descubrimiento y desarrollo

Se conciben nuevos fármacos por diferentes vías:

- a. *Identificación de nuevas dianas terapéuticas.* A partir de nuevos conocimientos de la enfermedad, los investigadores diseñan productos para detener o revertir sus efectos (Pharma, s.f.). A manera de ejemplo, a partir del conocimiento actual de la fisiopatología de la artritis reumatoide se propone que en lugar de seguir diseñando productos para bloquear mediadores del cuadro inflamatorio agudo se “reinicie” el sistema inmunológico mediante ablación de células inmunes responsables de la memoria inflamatoria (Maschmeyer et al., 2021).
- b. *Tamizaje.* Se realizan pruebas secuenciales de compuestos moleculares para encontrar posibles efectos benéficos aplicables a diversas enfermedades (Elhassa & Alfarouk, 2015).
- c. *Evaluación de efectos imprevistos.* Este es el caso de sildenafil, investigado originalmente para el tratamiento de la hipertensión. Durante los estudios de fase I, se observó un potente efecto vasodilatador facilitador de la erección, hallazgo que cambió completamente el curso del desarrollo del medicamento (Elhassa & Alfarouk, 2015).



c. *Nuevas tecnologías*. Como las que proporcionan nuevas formas de dirigir los productos médicos a sitios específicos del cuerpo o mediante manipulación de material genético (Elhassa & Alfarouk, 2015).

En esta etapa del proceso, miles de compuestos pueden ser candidatos potenciales para el desarrollo como tratamiento médico. Después de las primeras pruebas, sin embargo, solo un pequeño número de compuestos prometedores pasan a las siguientes fases de estudio (Pharma, s.f.).

Una vez se identifica un compuesto prometedor para el desarrollo, se llevan a cabo experimentos para recopilar información sobre: (Pharma, s.f.)

- *Farmacocinética*: para saber cómo se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta el producto.
- *Farmacodinamia*: se estudia el mecanismo de acción.
- *Identificación de la dosis*: para lograr el mejor balance entre eficacia y seguridad, los investigadores evalúan dosis y esquemas de dosificación para averiguar cuánto fármaco puede tolerar el cuerpo y cuáles son sus efectos secundarios.
- *Vía de administración*: estudia la manera más eficiente y segura de administrar el medicamento (por ejemplo, por vía oral, como inyectable o como un sistema transdérmico).
- *Seguridad y tolerabilidad*: se estudian potenciales efectos secundarios y mecanismos de toxicidad.
- *Comportamiento en diferentes grupos poblacionales*: se estudia el efecto que puede tener el medicamento de acuerdo con la edad, el género o la raza.
- *Interacciones farmacológicas*: se evalúa el comportamiento del medicamento cuando es administrado en forma simultánea con otros medicamentos y tratamientos.
- *Eficacia comparativa*: se hacen estudios para evaluar actividad versus medicamentos similares.

## **Etapa 2: Investigación preclínica**

Antes de probar un medicamento en humanos se investiga su toxicidad, su potencial de causar daños graves. Esta parte de la investigación es regulada por las buenas prácticas de laboratorio (GCP por su sigla en inglés) para la conducción del estudio, que orientan sobre la idoneidad del personal, la capacidad de instalaciones y equipos, estandarización de protocolos y procedimientos operativos, estandarización de informes y fijación de sistemas de supervisión del aseguramiento de la calidad (Pharma, s.f.; Elhassa & Alfarouk, 2015).



Los estudios preclínicos proporcionan información preliminar sobre niveles de dosificación y toxicidad. Con estos datos los investigadores deciden si el medicamento puede ser probado en humanos (Pharma, s.f.).

Los patrocinadores deben presentar una solicitud de nuevo medicamento en investigación (IND por su sigla en inglés) a la autoridad regulatoria antes de comenzar la investigación clínica (Pharma, s.f.). En la aplicación los desarrolladores deben incluir:

- Datos de estudio en animales y toxicidad, y de investigación humana previa.
- Información de fabricación.
- Plan de estudio (protocolo clínico).
- Información sobre los investigadores (Pharma, s.f.).

### **Etapas 3: Investigación clínica**

La investigación clínica se refiere a estudios o a ensayos que se realizan en personas para responder las preguntas específicas de la investigación. Los ensayos siguen un plan de estudio llamado protocolo, que establece la población objeto del estudio y los criterios de selección, la duración del estudio, la necesidad de un grupo de control y otras formas de limitar el sesgo de investigación. El protocolo establece cómo se administrará el medicamento y la dosis, las evaluaciones que se llevarán a cabo, cuándo y qué datos se recopilarán, su revisión y metodología de análisis (Pharma, s.f.).

Los ensayos clínicos siguen una secuencia típica, partiendo de estudios exploratorios a pequeña escala (Fase I) y avanzando a estudios confirmatorios a gran escala (Fase III).

**Figura 2**  
**Secuencia de los estudios clínicos**



**FASE I.** El fármaco candidato se prueba en humanos por primera vez. El objetivo principal de esta etapa es evaluar la seguridad del medicamento cuando se usa en humanos y determinar cuál es el rango de dosificación más seguro (Phrma, s.f.).

**Participantes del estudio:** de 20 a 100 voluntarios sanos. Sin embargo, si un nuevo medicamento está destinado al tratamiento del cáncer, los investigadores pueden llevar a cabo estos estudios en pacientes. **Duración del estudio:** varios meses. Los estudios son estrechamente monitoreados y recopilan información sobre cómo el fármaco interactúa con el cuerpo humano. Los investigadores evalúan la farmacocinética: ¿Cómo se absorbe? ¿Cómo se metaboliza y elimina del cuerpo? Y también la farmacodinamia: ¿Cómo actúa? ¿Cuáles son los efectos secundarios? Aproximadamente el 70% de los medicamentos pasan a la siguiente fase (Phrma, s.f.).

**FASE II.** El objetivo de esta fase es evaluar la seguridad y la eficacia en un pequeño grupo de pacientes.

**Participantes del estudio:** 100 a 500 pacientes con la enfermedad/condición. **Duración del estudio:** meses o años (Phrma, s.f.).

Los ensayos de Fase II comparan el tratamiento con una sustancia inactiva (placebo) o con el estándar de atención para la enfermedad. Se analiza la potencia del fármaco para refinar la dosis y

el esquema de administración, se examinan los efectos secundarios y los riesgos asociados con el fármaco. Si el medicamento sigue siendo prometedor los investigadores utilizan estos datos para refinar preguntas de investigación, desarrollar métodos de investigación y diseñar los protocolos de investigación de Fase III. Aproximadamente el 33% de los medicamentos pasan a la siguiente fase (Pharma, s.f.; Elhassa & Alfarouk, 2015).

**Figura 3**  
**Fases del desarrollo Clínico**



Adaptado de: Investigator Training Program. Pfizer 2020

**Fase III. Estudios pivotaes.** El propósito central de esta etapa es confirmar la seguridad y eficacia en una población grande de pacientes (Pharma, s.f.).

**Participantes del estudio:** 300 a 3000 voluntarios que tienen la enfermedad o la condición.

**Duración del estudio:** 1 a 4 años (Pharma, s.f.; Elhassa & Alfarouk, 2015).

Los investigadores diseñan estudios de Fase III para demostrar si un producto ofrece o no un beneficio importante a una población específica. Los estudios pivotaes proporcionan datos clínicos de seguridad más fiables, dado que los estudios anteriores, en poblaciones más pequeñas no identifican los efectos secundarios menos frecuentes. También, debido a su mayor duración, la Fase III identifica efectos secundarios que aparecen en el largo plazo (Pharma, s.f.; Elhassa & Alfarouk, 2015).

**Fase IV.** Estos estudios se llevan a cabo una vez que el medicamento o dispositivo ha sido aprobado por la autoridad regulatoria. Son parte del monitoreo de seguridad post-mercado, usualmente



cuentan con la participación de varios miles de voluntarios que tienen la enfermedad/condición (Pharma, s.f.).

### **Conclusiones**

- El descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso largo, complejo y riguroso.
- Cada paso está dirigido a entregar lo antes posible, medicamentos eficaces y seguros a los pacientes.
- Se necesitan varios años e ingentes recursos para desarrollar un nuevo medicamento.



### **3. ¿CUÁNTO CUESTA DESARROLLAR UN MEDICAMENTO?**

El desarrollo de nuevos medicamentos es un proceso importante y necesario porque cubren necesidades insatisfechas y ofrecen mejores perfiles de eficacia y seguridad a través de nuevos mecanismos de acción, además de tratamientos para enfermedades que aún no tienen terapia; sin embargo, la invención y la innovación tienen un costo que debe ser asumido por el Estado o por la sociedad.

La información del costo ligado al desarrollo de un nuevo medicamento no es fácil de analizar, ya que es de alta sensibilidad para las compañías y no es expuesta al público. Lo que conocemos son estimaciones hechas por publicaciones económicas, por ejemplo, Forbes reporta que en el 2019 las 10 compañías farmacéuticas más importantes invirtieron en investigación y desarrollo la suma de 82 billones de dólares y compara esta inversión con el presupuesto del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) que fue de 39 billones ese mismo año. El porcentaje de inversión de algunas compañías puede ser muy alto y comprometer hasta el 25% de sus ganancias (LaMattina, 2020).

#### **¿Entonces cuánto costó desarrollar mi medicamento?**

La sociedad clama por intervenciones terapéuticas más eficaces y libres de riesgos, por su parte las agencias regulatorias adicionan cada vez más requerimientos que deben ser resueltos para lograr aprobación. Para cumplir con las demandas y procesos se requiere gran cantidad de recursos, esfuerzo y tecnología, lo que hace que nos preguntemos cuando estamos frente a la decisión de compra de un medicamento: ¿Se justifica el precio que debemos pagar? (Heath & Colburn, 2000). El desarrollo de los medicamentos que inició con brebajes y extractos de plantas o animales, cuenta hoy con desarrollo científico y tecnológico para crear fármacos de origen químico-sintéticos y productos biológicos con el uso de la tecnología de DNA recombinante, que son prescritos no solo para aliviar síntomas, sino también, para modificar y a veces curar enfermedades (Heath & Colburn, 2000).

Para lograr que una molécula logre estar disponible para los pacientes se requiere contar con los mejores científicos en el área, gran sofisticación en los laboratorios de investigación, alta tecnología para la producción, además de gran persistencia, buena suerte y gran cantidad de recursos económicos (Deore et al., 2019).



Dado los altos niveles de inversión requeridos y el nivel de incertidumbre sobre los resultados, la financiación de la I&D de nuevos medicamentos, en el entorno de los países capitalistas, se apoya principalmente en fondos privados, incluidas las compañías farmacéuticas, inversionistas de riesgo o el ciudadano común en forma de accionista (Heath & Colburn, 2000).

Estudios han identificado que, en el rol complementario entre el sector público y el privado para el desarrollo de medicamentos, este es asumido entre 67% y 97% por el sector privado, el cual debe enfrentar situaciones que influyen en el costo para desarrollar medicamentos (Pharma, s.f.). Entre ellas, las exigencias crecientes de las entidades regulatorias para la aprobación de medicamentos y las de la sociedad que clama por medicamentos con alto perfil de seguridad y eficacia, están los cortos períodos de exclusividad para la comercialización, la alta tasa de fallas durante las fases de investigación y además la competencia con medicamentos genéricos, entre otras. Todos estos factores contribuyen a frenar la tasa de innovación (Sisodia, 2014).

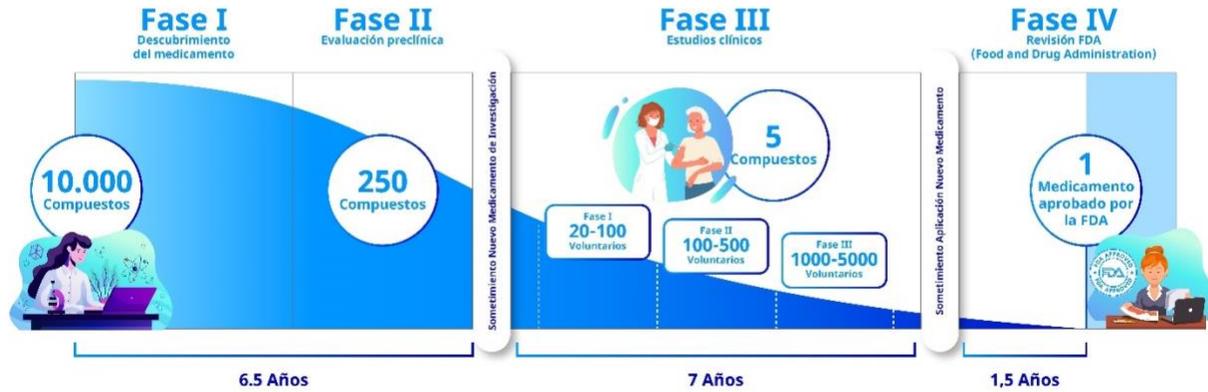
### **Tasa de éxito en el desarrollo de nuevos fármacos**

Para conocer el gran esfuerzo ligado al desarrollo de una nueva molécula, mencionamos algunas cifras. En la fase de descubrimiento se evalúan entre 5000 y 10 000 compuestos diferentes, de los cuales solo 250 logran continuar a la fase preclínica en animales y estudios de laboratorio. De estos 250 productos solamente 5 moléculas avanzan a la fase preclínica y finalmente solo una será aprobada para su uso en humanos (Heath & Colburn, 2000; Sisodia, 2014; Robuck & Wurzelmann, 2005).

# Figura 1

## Linea de tiempo en el desarrollo de un medicamento

Adaptado de Pharmaceutical Industry Profile 2005. Washington, DC: PhRMA; March 2005.



La eliminación de este gran número de candidatos, en las fases de investigación, consume gran cantidad de recursos que no se recuperan directamente, en especial cuando las fallas ocurren en etapas avanzadas y durante los costosos estudios de la Fase III. La principal razón para que los compuestos no salven con éxito las fases de evaluación clínica es la falta de eficacia, esto es contrario a la percepción general que cree que son la seguridad o el perfil de los efectos secundarios las principales razones para suspender la evaluación de un compuesto (Sisodia, 2014).

### Tasas de aprobación de nuevos medicamentos

De acuerdo con un registro de medicamentos aprobados por FDA entre 1990 y 2008, la aprobación de nuevos productos se mantuvo estable, con promedio anual de 21 nuevos medicamentos. La evaluación mostró que la mayoría de estos medicamentos eran similares a medicamentos ya existentes en el mercado. Se observó que entre 1994 y 2004 el número de nuevas entidades moleculares introducidas se redujo progresivamente y que de forma contraria el gasto en I&D se incrementó año tras año (Sisodia, 2014).



**Figura 2**  
**Numero de nuevos medicamentos y gasto asociado en I&D**  
**(1994-2004)**



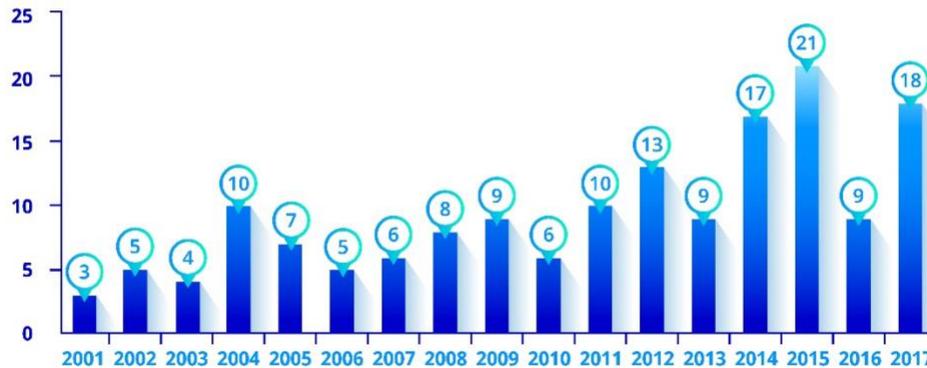
Adaptado de: IOSR Journal of Pharmacy 2014

**I&D en enfermedades raras.** El desarrollo de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades raras tiene particularidades. La OMS categoriza una enfermedad como rara cuando su frecuencia afecta de 6,5-10 personas por cada 10 000 habitantes, con este criterio se han identificado entre 5000 a 7000 enfermedades de este tipo, las cuales tienen origen genético en el 80% de los casos, 50% a 70% de los pacientes son niños y 30% mueren antes de cumplir 5 años. Este tipo de enfermedades son retardoras para la investigación, ya que los pacientes generalmente se encuentran dispersos geográficamente, el número de especialistas y la tasa de diagnóstico es bajo, hay falta de consistencia en los estudios, limitada información y conocimiento de estas enfermedades (Derayeh et al., 2018).

Para incentivar el desarrollo de medicamentos para su tratamiento, el gobierno de Estados Unidos promulgó en 1983 la Ley de Medicamentos huérfanos que otorga beneficios al desarrollador, entre ellos incentivos tributarios y financieros como créditos para el desarrollo de estudios clínicos y también 7 años de exclusividad para la comercialización del producto. Gracias a esta política se incrementó el sometimiento y aprobación de nuevas moléculas para el tratamiento de enfermedades raras. Entre 2015 y 2017 fueron aprobados 16 nuevos medicamentos cada año en promedio, esta cifra es mucho más alta que el promedio de 5 productos aprobados entre el año 2000 y 2015 anualmente (Batta et al., 2017).



**Figura 3**  
**Número de medicamentos para enfermedades raras aprobados desde el año 2001 y 2017**



Adaptado de: Journal of Family Medicine and Primary Care. Vol. 9 Issue 1: January 2020

La evaluación del impacto de esta ley mostró que esta clase de apoyo para investigadores y desarrolladores estimula el desarrollo de nuevos medicamentos, donde el riesgo de inversión es muy alto (Miller & Lanthier, 2018).

### **Sesgos en la inversión para la investigación**

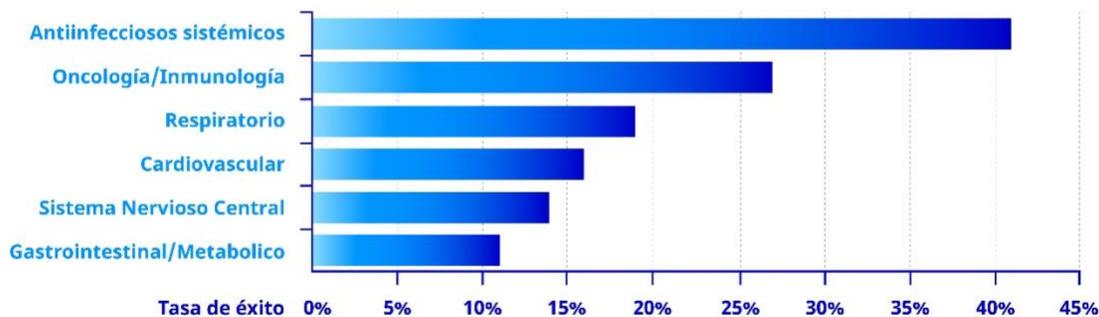
Las compañías de I&D buscan dónde invertir mejor sus esfuerzos y tienden a centrarse en áreas terapéuticas con más probabilidad de éxito, así por ejemplo, un análisis contrasta la tasa de aprobación de antiinfecciosos sistémicos del 42% versus medicamentos para afecciones gastrointestinales o metabólicas con tasa de aprobación del 12% (Sisodia, 2014).



**Figura 4**

### Tasa de aprobaciones por área terapéutica

Aproximadamente 20% de los medicamentos sometidos a evaluación clínica recibirán aprobación para ser comercializados en los Estados Unidos.



Adaptado de Tuft (2005). Diferencias en la aprobación por clase terapéutica de nuevos medicamentos

Este factor puede impulsar a las compañías a centrar sus esfuerzos y recursos en algunas áreas terapéuticas y a reducirlos en otras, disminuyendo la oportunidad de nuevas y mejores opciones de tratamiento para enfermedades con necesidades no resueltas.

#### La investigación en sistema nervioso central

Un ejemplo que ilustra el esfuerzo y la incertidumbre de la investigación es la enfermedad de Alzheimer. En la investigación de fármacos para evitar la progresión de la enfermedad, la tasa de fracasos ha sido casi del 100% (Mohs & Greig, 2017). Aun así, las compañías investigadoras continúan la búsqueda de alternativas terapéuticas para esta enfermedad, ya que hay una gran necesidad médica para los pacientes que falta ser cubierta y hay prospectos con plausibilidad para trabajar. En este panorama de alta incertidumbre, la industria farmacéutica apoyó la realización de la gran mayoría de los estudios clínicos entre 2002 y 2012 con potenciales medicamentos para esta enfermedad (78% de 413 estudios que fueron realizados con 244 moléculas) (Mohs & Greig, 2017). La investigación en neuropsiquiatría toma mucho más tiempo de desarrollo que otros tipos de medicamentos y la tasa de éxito es muy baja. La tasa de éxito de un nuevo fármaco para alcanzar la etapa de experimentación en humanos y lograr estar disponible para los pacientes es del 8% comparado con 15% en promedio de todos los otros medicamentos combinados. Además, el tiempo



de desarrollo clínico para un medicamento neuropsiquiátrico es de 8,7 años, en comparación por ejemplo, con antivirales que es de 5,9 años. El tiempo de aprobación por la entidad regulatoria es también más largo para los medicamentos neurológicos, con duración de 2 años en comparación con 1 año en promedio para todos los demás medicamentos. Considerando los 6 a 10 años que toma de desarrollo de un medicamento neurológico el tiempo total para que esté disponible para los pacientes es de hasta 18 años (Mohs & Greig, 2017).

### **Estimación de los costos de desarrollo de un nuevo medicamento**

El costo del desarrollo de un nuevo medicamento viene aumentando de forma significativa: en 1979 era de 100 millones de dólares, en 1991 era de 300 millones, para el año 2000 se estimó en 800 millones, en 2005 era de 1300 millones de dólares y en el año 2014 entre 1800 millones y 2600 millones de dólares. Este valor varía entre áreas terapéuticas y se refiere a productos pertenecientes a 10 compañías grandes que aportaron información (Pharma, s.f.; Sisodia, 2014; Wouters et al., 2020).

Otra fuente evaluó 355 nuevos medicamentos convencionales y biológicos, aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) entre 2009 y 2018, sin embargo, solo fue posible estudiar el costo de 63 productos provenientes de compañías pequeñas, de solo algunas áreas terapéuticas: medicamentos para enfermedades huérfanas, algunos medicamentos innovadores y de terapias que tuvieron procesos rápidos de aprobación entre 2014 y 2018.

Con esta información, se estimó que la inversión promedio para lograr un medicamento nuevo es de 1336 millones de dólares, e incluía el costo de los estudios clínicos fallidos (Wouters et al., 2020).

Estos datos ilustran la dificultad para estimar el costo del desarrollo de un medicamento dada la reserva de las empresas en cuanto a gastos directos, además de la dificultad para calcular el costo de capital que implica financiar durante largos períodos este proceso, las nuevas tecnologías que se requieren y los procesos y tasas de éxito en la aprobación regulatoria. Y aunque se espera que las ventas retornen la inversión, no todos los medicamentos logran cubrir los costos de desarrollo, esto genera disminución de la inversión en áreas menos rentables de investigación. Por esta razón las legislaciones que han forzado la disminución de ganancias para la industria farmacéutica ocasionan reducción en la innovación terapéutica (Heath & Colburn, 2000).



## Conclusiones

- A pesar de las limitaciones para estimar los costos de I&D de nuevos medicamentos, los datos conocidos muestran que se requieren ingentes recursos económicos y tecnológicos, que el riesgo en investigación clínica es muy alto, y que cuando se apoya a investigadores y desarrolladores se logran mejores resultados.
- Con referencia a la pregunta planteada al inicio de este capítulo, podríamos pensar que es muy sencillo disminuir los precios de los medicamentos y reducir las ganancias de las farmacéuticas, pero ¿pensaríamos igual si una persona que conocemos o un paciente nuestro requiere una terapia que no está disponible porque no hay recursos para financiar la investigación?

## 4. APROBACIÓN DE UN MEDICAMENTO

Una vez se completan los estudios preclínicos y clínicos y se cuenta con suficiente información sobre la calidad, eficacia y seguridad de una nueva molécula, se procede al sometimiento para aprobación ante las autoridades regulatorias. Todos los países cuentan con regulaciones propias para el proceso de revisión y aprobación de nuevos medicamentos, pero conservan muchas similitudes. A continuación, se presentan características del proceso de aprobación de la FDA (Food & Drug Administration) en Estados Unidos, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en la Unión Europea y generalidades del proceso en Latinoamérica y en Colombia.

**Figura 1**  
**Proceso de aprobación de medicamentos en la FDA**



U.S Food & Drug Administration FDA. FDA Drug Approval Process Infographic [Internet]. 2016. p. 1-2. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fda-drug-approval-process-infographic-horizontal>

**Fuente:** adaptado de U.S Food & Drug Administration FDA. FDA Drug Approval Process Infographic [Internet]. 2016.

## PROCESO DE APROBACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

El proceso de aplicación de un nuevo fármaco corresponde a la etapa de aprobación de medicamentos y dispositivos en la FDA. Este proceso ocurre una vez concluidos los estudios preclínicos y clínicos, y tiene como objetivo recolectar información suficiente para determinar la



eficacia de una molécula, sopesar riesgos, evaluar etiquetas e insertos y verificar el proceso de manufactura bajo estándares de calidad (FDA, s.f.).

La Figura 1 sintetiza el proceso de aprobación de medicamentos en la FDA. Comienza con el sometimiento del NDA. Posteriormente, durante 60 días, la FDA revisa y define si el medicamento pasa a evaluación por el comité revisor, subsecuentemente, se hace análisis de las etiquetas y de las instalaciones de manufactura, y finalmente se aprueba o rechaza la aprobación (FDA, 2016). El tiempo de revisión de la FDA, una vez se completa toda la información requerida para la aprobación, es de 6 a 10 meses (Deore et al., 2019; Van Norman, 2016).

El número de moléculas sometidas a la FDA aumentó progresivamente en los últimos años. Con un promedio de 23 sometimientos para la década del 2000-2010 y 47 moléculas aprobadas en el año 2017.

Existen rutas expeditas de aprobación que aplican para escenarios especiales:

- *Vía rápida de aprobación (fast track)*: aplica para moléculas que responden a una necesidad médica no resuelta para una condición seria. Es el caso de medicamentos dirigidos a enfermedades con alto impacto en la morbimortalidad, que previamente no tenían tratamiento o que son alternativas que mejoran significativamente los resultados.
- *Aprobación de un gran avance (breakthrough therapy)*: se usa para medicamentos que tratan una condición seria de salud y que demuestran mejoría sustancial sobre un desenlace clínico significativo; generalmente referente a mortalidad o morbilidad no reversible (FDA, 2018b).
- *Revisión prioritaria (priority review)*: aplica cuando se considera que la terapia puede generar un avance sobre el estándar de tratamiento dados sus resultados en una condición seria, sin llegar a ser tan relevante como las dos categorías previamente mencionadas (FDA, 2018c).
- *Aprobación acelerada (accelerated approval)*: aplica para moléculas que atienden una enfermedad seria o que amenaza la vida, respondiendo a una necesidad no resuelta, que ha demostrado resultados significativos con desenlaces no duros, como por ejemplo desenlaces subrogados (FDA, 2018d).

## **PROCESO DE APROBACIÓN EN EUROPA**

Europa cuenta con un procedimiento centralizado de aprobación, que aplica a los países miembros de la Unión y otros procedimientos que son utilizados de acuerdo con el tipo de medicamento, área geográfica de aplicación e interés del patrocinador.



Con el registro centralizado el patrocinador somete ante la EMA el medicamento para ser aprobado en toda la Unión Europea (Montpart & Martín, 2001). Para algunas moléculas este proceso es mandatorio, dependiendo de si son biotecnológicas (tecnología de ADN recombinante, expresión controlada de genes codificadores de proteínas biológicamente activas, hibridomas y anticuerpos monoclonales) o consideradas muy innovadoras, u otros procedimientos biotecnológicos, primeros productos de una categoría terapéutica, que sean considerados una innovación (Consejo de Comunidades Europeas, 1993) o de acuerdo al área terapéutica, como el caso de las enfermedades raras, cáncer, enfermedades autoinmunes y en general enfermedades de alto costo (EMA, 2018).

El procedimiento de aprobación centralizado se desarrolla en las siguientes etapas (Figura 2)

1. **Presentación del expediente:** inicia con notificación a la EMA que se va a presentar una nueva molécula, emitida por la industria farmacéutica 4 a 6 meses antes de la solicitud. Hecho esto se hace la presentación formal del expediente de registro.
2. **Estudio del expediente:** esta etapa tiene una duración de 210 días desde la solicitud. Lo realiza un comité que evalúa la eficacia, calidad y seguridad del medicamento.
3. **Autorización de comercialización:** la Comisión Europea toma una decisión positiva o negativa de autorización de comercialización del medicamento en la Unión Europea. Los resultados son comunicados a través del reporte público (EPARs por sus siglas en inglés).

Otros procedimientos avalados para autorización en la Unión Europea incluyen (FDA, 2018a; FDA, 2018b; FDA, 2018d; Montpart & Martín, 2001; Consejo de Comunidades Europeas, 1993; EMA, 2014):

- *Registro nacional:* la aplicación se realiza exclusivamente a la agencia regulatoria de uno de los países de la unión, cuando la intención es la comercialización solo en uno de ellos.
- *Registro descentralizado:* el patrocinador presenta la solicitud a varios países simultáneamente. Los países se alinean para revisar y aprobar de forma conjunta. La aprobación final es emitida por cada país.
- *Registro de reconocimiento mutuo:* cuando un medicamento ya está autorizado en uno de los países y el solicitante desea aplicar para otro territorio, se utiliza el proceso de aprobación ya tramitado para sustentar el nuevo procedimiento de aprobación.

## **Proceso de aprobación en Latinoamérica**



Los países latinoamericanos tienen un proceso de aprobación nacional, descentralizado, no armonizado e influido por políticas locales. Algunos países han adoptado las guías del Consejo Internacional para la Armonización (ICH) que promueve la armonización de los requerimientos técnicos para la aprobación de nuevas moléculas (Montpart & Martín, 2001).

Otro ente que apoya la armonización es la Red Panamericana para la Armonización de la Regulación de Medicamentos (PANDRH por sus siglas en inglés), que es una iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que promueve la eficiencia, transparencia, estandarización de las funciones regulatorias en la región y fortalece el intercambio de experiencias entre países (PAHO, s.f.). Los módulos contenidos en los lineamientos de la PANDRH son semejantes a los descritos para FDA y EMA. Contemplan la documentación administrativa, legal, de calidad, estudios preclínicos y clínicos, y lo relacionado con la información prescriptiva y del etiquetado (EMA, 2018). Con esta información cada país conduce sus procesos de revisión y aprobación de forma independiente.

### **Registro de nuevos medicamentos en Colombia**

En Colombia, el registro sanitario se concreta con un documento público expedido por la autoridad sanitaria, previa verificación del cumplimiento de requisitos preclínicos/clínicos, técnicos y legales establecidos en la regulación, que faculta la producción, comercialización, importación, exportación, envasado, empaque, procesamiento y expendio de medicamentos (Ministerio de salud y protección social, 1995).

El Ministerio de Salud y Protección Social estableció, con los Decretos 677 de 1995, 1782 de 2014 y 2106 de 2019, los requisitos y procedimientos para las evaluaciones técnicas de medicamentos de síntesis química y biológicos. Esta normatividad regula aspectos técnico-legales, la evaluación farmacológica y la farmacéutica, que se encuentran a cargo del INVIMA (Ministerio de salud y protección social, 1995; Departamento administrativo de la función pública, 2019).

Toda solicitud de registro sanitario en Colombia debe contar con los siguientes módulos informativos:



1. *Información técnica y legal*: comprende el estudio jurídico y la evaluación farmacéutica. Conceptúa sobre la capacidad técnica del fabricante para la elaboración y de aseguramiento de la calidad del producto (Ministerio de salud y protección social, 1995).
2. *Información de calidad*: incluye información de los ingredientes activos, excipientes y producto terminado, características fisicoquímicas, métodos analíticos, certificaciones de análisis, estándares de referencia, estudios de estabilidad y vida útil del producto, especificaciones de calidad, resumen del proceso de fabricación, etiquetas, envases y empaques, entre otros (PAHO, 2013; Ministerio de salud y protección social, 1995).
3. *Información no-clínica*: comprende los estudios farmacodinámicos, farmacocinéticos y toxicológicos del ingrediente activo y de las sustancias incorporadas en la formulación (PAHO, 2013; Ministerio de salud y protección social, 1995).
4. *Información clínica*: corresponde a la documentación de los estudios clínicos en distintas fases, realizados con el ingrediente activo, donde se definen los parámetros de seguridad (contraindicaciones, efectos secundarios, advertencias), farmacocinética, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, dosis y regímenes de administración, relación dosis-respuesta, poblaciones especiales, indicaciones y usos terapéuticos (PAHO, 2013; Ministerio de salud y protección social, 1995).

Una vez esta información se presenta al INVIMA, inicia la fase de evaluación. El resultado se notifica al solicitante del registro en forma de un acto administrativo, en un plazo de 180 días hábiles a partir de la fecha del sometimiento. Si el resultado de la evaluación farmacéutica, farmacológica y legal es positivo, el INVIMA expide un concepto técnico en un plazo de 18 meses (Ministerio de salud y protección social, 1995). En caso de que el resultado de la evaluación no sea suficiente, el INVIMA requiere, por una sola vez, información complementaria. En caso de que la respuesta no sea satisfactoria, el solicitante debe realizar las acciones recomendadas e iniciar un nuevo proceso de evaluación. En promedio, la aprobación de un registro sanitario en Colombia toma 28 meses.

### *Productos biológicos*

En Colombia, los medicamentos biológicos se definen como derivados de organismos, células o sus partes, obtenidos de tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal,



virus, bacterias y productos derivados de ellos, como es el caso de las toxinas, y que son obtenidos con métodos que comprenden cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de ADN recombinante y técnicas de hibridoma (Ministerio de salud y protección social, 2014).

El Decreto 677 de 1995 y el Decreto 1782 de 2014, establecen los requisitos y procedimientos para las evaluaciones farmacológicas y farmacéuticas de los medicamentos biológicos, tomando como guía los lineamientos de la OMS/OPS. El proceso de registro de medicamentos biológicos comprende la evaluación farmacológica, en la cual se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia del medicamento analizando los desenlaces de los ensayos clínicos y la información de farmacovigilancia disponible en los países en los que se comercializa, así como del conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente activo similar. La evaluación se centra en la información de indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones, advertencias, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, dosificación y relación riesgo-beneficio. Para evaluar seguridad y calidad del medicamento biológico, la evaluación se centra en el análisis de efectos adversos, inmunogenicidad, condiciones de comercialización, restricciones especiales, descripción del proceso y lugar de producción, pruebas de identidad biológica, evaluación de potencia, propiedades fisicoquímicas, actividad biológica, pureza y plan de gestión del riesgo (Ministerio de salud y protección social, 2014).

El Decreto 1782 de 2014 contempla tres rutas de solicitud de registro sanitario para los medicamentos biológicos.

1. *Ruta de expediente completo*: requiere el sometimiento de información de estudios preclínicos *in-vivo* e *in-vitro* y ensayos clínicos que demuestren, con desenlaces clínicos relevantes, la eficacia, seguridad y calidad del medicamento biológico.
2. *Ruta de la comparabilidad*: requiere el sometimiento de resultados de estudios de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de la evaluación y el medicamento biológico de referencia, que evalúan atributos de calidad, seguridad y eficacia para demostrar que son altamente similares.



3. *Ruta abreviada de comparabilidad:* recomendada para productos suficientemente caracterizados en cuanto a identidad, actividad biológica, propiedades fisicoquímicas y pureza, y que tienen un perfil de eficacia y seguridad altamente documentado a través de la experiencia clínica y la información de farmacovigilancia validada por las autoridades sanitarias de países de referencia (Ministerio de salud y protección social, 2014).

En el procedimiento de obtención de registro sanitario de medicamentos biológicos, los requisitos relacionados con la evaluación farmacéutica y legal descritos en el Decreto 677 de 1995, son de obligatorio cumplimiento. En promedio, el tiempo de aprobación del registro sanitario de un medicamento biológico en Colombia es de 28 meses.

Considerando los retos administrativos, los tiempos que toma la expedición de registros sanitarios y la necesidad de aumentar la competitividad y eficiencia de la gestión pública, se expidió el Decreto 2106 de 2019, con lineamientos para simplificar, suprimir y reformar trámites y procesos innecesarios en lo relacionado con la solicitud de registros sanitarios de medicamentos nuevos. El decreto establece que las solicitudes de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal se presentarán mediante un solo proceso, que incluye todos los requisitos establecidos por la regulación vigente, en una única fase de evaluación. Esto significa que el proceso tradicional con dos fases de evaluación, una para aspectos farmacológicos, y otra para aspectos farmacéuticos y legales, ya no es válido (Departamento administrativo de la función pública, 2019).

Figura 2



\* Adaptado del Decreto 2106 de 2019, efectivo desde 22 de Noviembre de 2019 y aplicable solo para trámite de solicitud de registro sanitario de medicamentos de síntesis química, biológicos, biotecnológicos y radiofármacos  
 1. Definiciones tomadas de la página web de INVIMA. URL: <https://www.invima.gov.co/es/web/guest/biologicos-y-de-sintesis-quimica>. Consultado el día 03/Jun/2021

Esta nueva regulación también establece que, como resultado de la revisión inicial del INVIMA, se emitirá un único requerimiento de documentos o información adicional que se necesite, para lo cual el solicitante tendrá una oportunidad de responder satisfactoriamente. El plazo de evaluación, en una sola fase, no puede exceder 180 días calendario, periodo en cual se debe informar al solicitante los resultados de la evaluación, ya sea un requerimiento, un rechazo o una aprobación de la solicitud del registro sanitario (Departamento administrativo de la función pública, 2019). Una vez el registro sanitario es otorgado, este tendrá una vigencia de 5 años para medicamentos de síntesis o biológicos (Ministerio de salud y protección social, 1995).

## Conclusiones

- Uno de los retos de la salud pública en Colombia es optimizar el marco normativo y ganar en eficiencia de la gestión pública en lo relacionado con evaluación y autorización de medicamentos.
- Los entes regulatorios deben responder oportunamente a las necesidades de la población, facilitando el acceso a productos de calidad, eficaces y seguros, evitando barreras innecesarias para su disponibilidad.



## Referencias

1. Batta, A., Kalra, B. S. & Khirasaria, R. (2017). Trends in FDA drug approvals over last 2 decades: An observational study. *J Fam Med Prim Care*, 6(2), pp. 169-70.
2. Consejo de Comunidades Europeas. (1993). Reglamento (CEE) 2309/93.
3. Deore, A. B., Dhumane, J. R., Wagh, H. V. & Sonawane, R. B. (2019). The Stages of Drug Discovery and Development Process. *Pharmaceutical Research and Development*, 7(6), pp. 62-67.
4. Departamento administrativo de la función pública. (2019). Decreto 2106 por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública.
5. Derayeh, S., Kazemi, A., Rabiei, R., Hosseini, A. & Moghaddasi, H. (2018). National information system for rare diseases with an approach to data architecture: A systematic review. *Intractable Rare Dis Res*, 7(3), pp. 156-163.
6. Dugger, S. A., Platt, A. & Goldstein, D. B. (2017). Drug development in the era of precision medicine. *Nature Reviews Drug Discovery* 17, pp. 183-196.
7. Elhassa, G. O. & Alfarouk, K. O. (2015). Drug Development: Stages of Drug Development. *J Pharmacovigil*, 3(03):e141.
8. EMA. (2014). El sistema europeo de regulación de medicamentos Un enfoque uniforme para la regulación de los medicamentos en toda la Unión Europea.
9. EMA. (2018). Authorisation of medicines [Internet]. European Medicines Agency. [Cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
10. FDA. (s.f.). New Drug Application (NDA) [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
11. FDA. (2016). Drug Approval Process Infographic [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fda-drug-approval-process-infographic-horizontal>
12. FDA. (2018a). Fast Track. FDA [Internet]. [Cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>



13. FDA. (2018b). Breakthrough Therapy. FDA [Internet]. [Cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
14. FDA. (2018c). Priority Review. FDA [Internet]. [Cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>
15. FDA. (2018d). Accelerated Approval. FDA [Internet]. [Cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>
16. Heath, G. & Colburn, W. A. (2000). An evolution of drug development and clinical pharmacology during the 20th century. *J Clin Pharmacol*, 40(9), pp. 918-929.
17. LaMattina, J. (2020). Large R&D Investments By Big Pharma Crucial In Fighting Covid-19, But Can It Last? Forbes. [Cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/johnlamattina/2020/06/16/large-rd-investments-by-big-pharma-crucial-in-fighting-covid-19-but-can-it-last/>
18. Maschmeyer, P., Chang, H-D., Cheng, Q., Mashreghi, M-F., Hiepe, F., Alexander, T. & Radbruch, A. (2021). Immunological memory in rheumatic inflammation - a roadblock to tolerance induction. *Nature Reviews Rheumatology* 17, pp. 291-305.
19. Miller, K. L. & Lanthier, M. (2018). Investigating the landscape of US orphan product approvals. *Orphanet J Rare Dis*, 13(1), p. 183.
20. Ministerio de salud y protección social. (1995). Decreto 677.
21. Ministerio de salud y protección social. (2014). Decreto 1782.
22. Mohs, R. C. & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement N Y N*, 3(4), pp. 651-657.
23. Montpart, E. & Martín, M. P. (2001). Procedimiento de registro centralizado de medicamentos de uso humano. *OFFARM*, pp. 140-148.
24. Mullard, A. (2020). Mikael Dolsten. *Nat Rev Drug Discov*, 19(11), pp. 748-749.
25. PAHO. (s.f.). PANDRH Network - The Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/en/resources/pandrh-network-pan-american-network-drug-regulatory-harmonization>
26. PAHO. (2013). Requirements for Medicines Registration in the Americas. Washington, D. C.



27. Phrma. (s.f.). *Biopharmaceutical R&D The Process Behind New Medicines* [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.phrma.org/Report/Biopharmaceutical-R-and-D-The-Process-Behind-New-Medicines>
28. Robuck, P. R. & Wurzelmann, J. I. (2005). Understanding the Drug Development Process. *Inflamm Bowel Dis*, 11(1), pp. S13-S16.
29. Singh, J. A., Hossain, A., Mudano, A. S., Tanjong Ghogomu, E., Suarez-Almazor, M. E., Buchbinder, R., Maxwell, L. J., Tugwell, P. & Wells, G. A. (2017). Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 8;5(5):CD012657.
30. Sisodia, S. (2014). A Review of New Drug Innovation - Emerging Challenges And Mitigation Strategies. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 4(1), pp. 43-48.
31. Technical International Council for Harmonisation. (2020). Overview of ICH [Internet]. Available from: [https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-12/OverviewOfICH\\_2020\\_1130\\_0.pdf](https://admin.ich.org/sites/default/files/2020-12/OverviewOfICH_2020_1130_0.pdf)
32. Van Norman, G. A. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 1: An Overview of Approval Processes for Drugs. *JACC Basic Transl Sci*, 1(3), pp. 170-179.
33. Wouters, O. J., McKee, M. & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), pp. 844-853.