

SERIE

**BUSCANDO
REMEDIO**

6

**Análisis de la implementación del
Decreto 1782 de 2014 sobre registro
de medicamentos biológicos
2014 - 2021**





Análisis de la implementación del Decreto 1782 de 2014 sobre registro de medicamentos biológicos 2014 - 2021

Informe

Coordinador

Álvaro Zerda Sarmiento

Autores

Claudia Marcela Vargas Peláez
Francisco Rossi Buenaventura
Óscar Andia Salazar
María Fernanda Chacón Garzón
Juan Esteban Fajardo Gaitán
Harold Silva Carvajal
José Julián López
Juliana López



Bogotá, D. C. - Diciembre de 2022

Serie Buscando Remedio No #6

Análisis de la implementación del Decreto 1782 de 2014
sobre registro de medicamentos biológicos 2014-2021 (Informe)
Publicado en diciembre de 2022



La Fundación IFARMA es un instituto de investigación y consultoría, focalizado en los temas relativos a los medicamentos (acceso, uso y calidad) con una mirada internacional.

A su vez, incide en las políticas públicas de salud y en las relativas a los medicamentos, especialmente en los países de América Latina.

Carrera 15 No. 32 - 70 / Piso 1
Bogotá, D. C.
Correo electrónico: ifarma@ifarma.org

Contenido

Presentación	5
1. Antecedentes para la Expedición del Decreto 1782 de 2014	7
2. Caracterización del Proceso Seguido para la Expedición de las Guías de Aplicación del Decreto 1782	15
3. Aplicación del Decreto 1782 por parte del Invima	19
3.1. Metodología seguida para caracterizar la aplicación del Decreto 1782.....	20
3.2. Resultados y Discusión.....	21
3.2.1. Medicamentos Aprobados.....	21
3.2.2. Categorías y principios activos correspondientes a los medicamentos registrados.....	27
3.2.3. Laboratorios con registros sanitarios aprobados.....	28
3.2.4 Laboratorios fabricantes de sustancia activa.....	29
3.3. Medicamentos no aprobados.....	31
3.4. Conclusiones sobre la aplicación del Decreto 1782 por parte del Invima.....	36
4. Aspectos económicos de la implementación del Decreto 1781	39
4.1. Metodología para el análisis del mercado de medicamentos biológicos.....	39
4.2. Comportamiento del mercado de productos biológicos entre los años 2014-2021.....	40
4.2.1. Nivel de competencia en el mercado de biológicos.....	44
4.2.2. Protección por Decreto 2085 a medicamentos biológicos 2014-2021.....	46
4.2.3. El mercado de medicamentos biológicos para algunos grupos de interés....	51
4.3. Conclusiones sobre el mercado de medicamentos biológicos.....	67
4.3.1. Comportamiento del mercado.....	67
4.3.2. Nivel de competencia.....	68

5. Conclusiones generales del estudio	71
Anexo A - Nota técnica - moléculas aprobadas y negadas Decreto 1782 de 2014.....	73
Anexo B - Nota técnica – Procesamiento de información económica para el estudio.....	79
Anexo C -Listado de biológicos registrados, principio activo, laboratorio titular y país del laboratorio titular.....	83
Anexo D - Detalle del número de productos competidores por principio activo...99	
Anexo E - Detalle de ventas de marcas competidoras.....	105
Anexo F - Detalle de ventas de genéricos geuninos.....	113

Presentación

El estudio sobre “Impacto de la protección a los datos de prueba con exclusividad (Decreto 2085 de 2002) 2012-2019” (IFARMA, 2021), al tiempo que mostró resultados sobre las consecuencias de la adopción de ese instrumento de protección a la propiedad intelectual sobre el mercado de medicamentos en Colombia, dejó planteadas preguntas abiertas relacionadas con medicamentos biológicos.

Particularmente, en el estudio se evidenció que no había competencia para los medicamentos biológicos y que la participación de laboratorios farmacéuticos colombianos era muy marginal. Además, se encontró que la porción de estos medicamentos en el gasto total del sistema de salud ha ganado importancia en los últimos años, en especial, por parte de algunas categorías de biológicos, como los anticuerpos monoclonales.

Para precisar estos hallazgos y ahondar en el estudio del mercado de medicamentos biológicos, en el marco del acuerdo de cooperación 001 de 2020, celebrado entre la Asociación de Industrias Farmacéuticas en Colombia (ASINFAR) e IFARMA, se firmó el Otrosí No. 001-2021 con el propósito de estudiar el impacto de los medicamentos biológicos y su relación con la manera como se ha aplicado el Decreto 1782 de 2014 entre los años 2014 a 2021, justificado por el peso que tienen estos productos sobre el presupuesto del sistema de salud.

En concreto, se planteó la necesidad de generar información con el fin de explorar las posibilidades que puedan existir para que la industria nacional tenga un papel relevante en este segmento del mercado farmacéutico y las medidas o estrategias que se podrían identificar para lograrlo.

Con esos propósitos, el presente informe recoge los principales resultados del análisis realizado por el equipo de trabajo conformado por la Fundación IFARMA sobre los procesos llevados a cabo por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para la implementación del Decreto 1782 de 2014 para el registro de medicamentos biológicos y sobre la identificación de las principales características del mercado de estos medicamentos en el país. Para tal efecto, el informe se compone de cinco capítulos.

El primer capítulo establece los antecedentes de la expedición del Decreto 1782 con referencia a las discusiones suscitadas en torno a la regulación del registro de medicamentos biológicos en el país.

El segundo capítulo adelanta una caracterización del proceso llevado a cabo para la expedición de las guías para la evaluación, registro y comercialización de los productos biológicos con referencia a las normas internacionales existentes.

El tercer capítulo está enfocado en el estudio sobre la manera en la que el Invima ha aplicado el Decreto 1782 de 2014 entre los años 2014 a 2021 con base en la información provista por el Instituto.

El cuarto capítulo presenta el análisis económico adelantado sobre el mercado de dichos medicamentos a partir de la información que proporciona el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED).

El quinto capítulo recoge las principales conclusiones y avanza algunas reflexiones sobre las posibilidades de la industria nacional para ahondar su participación en este mercado.

1. Antecedentes para la Expedición del Decreto 1782 de 2014

La intervención de los Estados en los precios de bienes y servicios en las economías de mercado es quizás uno de los temas más controversiales en las ciencias económicas. En el caso de los medicamentos, el tono de los debates ha sido tradicionalmente mucho más profundo, no solamente por cuanto han sido considerados bienes meritorios e incluso, en algunos casos, se han calificado como bienes públicos (Guterres 2020), sino por cuanto es forzoso admitir que se trata de un mercado tremendamente imperfecto por varias razones que hacen que la libre competencia enfrente grandes limitaciones. Quien elige no paga y quien paga no elige y menos aún en sistemas de salud en los que es creciente el papel de un tercer gran pagador.

En el siglo pasado y en los países en desarrollo, tanto los servicios de salud como los medicamentos fueron manejados en buena medida “por fuera del mercado”, lo que se tradujo en una intervención directa del Estado tanto en la producción como en los precios. En América Latina, en los tiempos de las políticas de sustitución de importaciones, se impuso una obligación a los laboratorios farmacéuticos de producir localmente al tiempo que los precios de los medicamentos eran fijados administrativamente por el gobierno.

Para el fin del siglo pasado, el mercado farmacéutico empezó a experimentar profundos cambios. Como consecuencia del auge de las teorías neoliberales, se redujo radicalmente el papel de los estados en el direccionamiento de los mercados. Los precios se fueron desligando de los costos de producción y se generaron múltiples mecanismos para eludir la competencia, algunos legales y otros ilegales. Las grandes farmacéuticas empezaron el proceso de fusiones y adquisiciones para convertirse en los hoy gigantes farmacéuticos. Con la creación de la Organización Mundial de Comercio (OMC) y el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), se generalizaron las patentes para procesos y productos y los precios de los productos nuevos iniciaron una escalada sin precedentes que ha llegado a límites antes inconcebibles. El medicamento más caro a la fecha, Hemgenix, para la hemofilia B, una enfermedad rara, tiene un precio de US \$3,5 millones. Corresponde a un poco menos de 17 000 millones de pesos. Un colombiano con salario mínimo tendría que comprometer el total de su ingreso por 1000 años.

Hicimos referencia a mecanismos ilegales destinados a eludir o minimizar la competencia, pues hasta ahora nos hemos concentrado en aquellos que han sido respaldados mediante normas que en buena medida han sido el resultado del lobby, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Pero estamos ante una industria que ha convertido a la eliminación de la competencia en una obsesión, utilizando todo tipo de estrategias.

Se han llevado a cabo diversos trabajos de revisión sobre las multas pagadas por las gigantes farmacéuticas que han demostrado que, lejos de ser conductas esporádicas, se trata de algo sistemático. Incluso se ha investigado sobre el papel de las “denuncias” de exfuncionarios que reciben “recompensas” (Arnold, Beck & Stewart. 2021). Pero sin duda la más conocida corresponde a la investigación llevada a cabo por la Unión Europea entre los años 2000-2007 en la que se comprobó un comportamiento anticompetitivo reflejado en el retraso en el ingreso de competidores genéricos, basado en una combinación de estrategias legales (abuso del sistema de patentes, uso de litigios injustificados, abuso del sistema de marcas) con conductas abiertamente ilegales, como el pago a competidores para retrasar el ingreso de genéricos, publicidad engañosa a los prescriptores y consumidores, campañas para cuestionar la calidad de los genéricos y sobornos a los prescriptores (European Commission, 2009).

El informe estima que los consumidores de la Unión Europea incurrieron en un “exceso de gasto” de unos 3000 millones de Euros como resultado de los diferentes mecanismos que retrasaron o impidieron la aparición de competidores genéricos.

En años recientes se ha documentado el proceso de conversión de la industria farmacéutica en un mecanismo de especulación financiera (Lazonic et al, 2018), lo que explica en buena medida estos precios. El abuso de las patentes (evergreening) también ha sido puesto en evidencia como elemento explicativo del crecimiento exponencial de los precios y su desarraigo de la competencia (I MAK, 2018).

En IFARMA sostenemos la tesis de que, ante la urgencia de incrementar la exclusividad como estrategia de maximización de ganancias y ante la debilidad de la propiedad intelectual para limitar la competencia en los productos de origen biológico, se impulsó en el mundo entero una estrategia de diferenciación regulatoria argumentando que para medicamentos biológicos no podía haber genéricos y estructurando una normatividad para el registro con serias limitaciones a la competencia. Es decir, la regulación fue “forzada” a cumplir el papel que no había podido conseguirse con la propiedad intelectual.

La limitación a la competencia se ha fundamentado en una formulación pretendidamente técnica y ciertamente discutible que, con algunas variaciones, dice que los productos de origen biológico son más grandes y complejos que los de síntesis química. En ellos no es posible obtener copias exactas de las moléculas y la variabilidad es mayor. Por eso en biológicos no existen genéricos. Existen “biosimilares”.

Esa argumentación permitió expedir, primero en los países desarrollados y ahora en los países en desarrollo, regulaciones diferenciadas que, sobre todo, exigen pruebas clínicas de eficacia y seguridad para los productos competidores (genéricos). Tal diferenciación ha permitido el crecimiento acelerado del mercado de unos productos de alto costo, de muy alta rentabilidad, que hoy representan el segmento de mayor crecimiento y de mayor potencial de mercado en el mundo entero (Sengupta Amit, 2018).

Los primeros esfuerzos en nuestro país para conseguir una regulación anticompetitiva para los biológicos se remontan al año 2008. El Invima y el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional habían presentado un primer borrador que fue ampliamente discutido con los actores del sector bajo el liderazgo del Ministerio de Salud. El borrador de decreto fue presentado en sesión de la Academia Nacional de Medicina el 25 de junio del 2008 (Observamed 2008)¹. La expectativa para esa sesión era la de hacer ajustes finales y promulgar el decreto en un plazo breve. Sin embargo, tanto ASINFAR como IFARMA se opusieron argumentando vicios en el trámite y en el proceso de consulta, desacuerdos técnicos sobre la diferenciación de los genéricos de biológicos y sobre la exigencia de estudios clínicos para los productos competidores, así como cuestionando la urgencia de una regulación que no obedecía a necesidades sanitarias nacionales.

La sesión terminó en un encargo a la Academia Nacional de Medicina de continuar el proceso de consultas y a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de apoyar esta discusión con consultas a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y a otras autoridades regulatorias. En consecuencia, la Academia encomendó al Dr. Antonio Iglesias, exdirector del Instituto Nacional de Salud, liderar un proceso para presentar al Gobierno un nuevo proyecto de decreto, lo que finalmente se concretó en el año 2012².

La Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación (AFIDRO) jugó un papel muy activo presionando por una reglamentación ajustada a sus

¹ Copia del acta de la sesión publicada por Observamed en 2008. Obtenido de: <http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/PAT/Biofarmacos/BiofarmacosACTA.pdf>

² Academia de medicina. Boletín de prensa Sept 2014. Biosimilares y genéricos. Obtenido de: <https://anmdecolombia.org.co/biosimilares-y-genericos/>

intereses, lo que se reflejó en un artículo específico en la Ley 1438 de 2011, ley que introdujo una serie de reformas a la Ley 100 de 1993. El artículo 89 estableció que las regulaciones sobre la calidad de los medicamentos debieran ajustarse a estándares internacionales. En el párrafo transitorio se determinó un plazo de un año para reglamentar la aprobación (el registro sanitario) de los biológicos y biotecnológicos.

La Academia de Medicina en 2012 presentó un nuevo proyecto que, de acuerdo con el encabezado, fue consultado solamente con las sociedades científicas y con Pacientes Colombia, una organización de la sociedad civil cuyos vínculos con AFIDRO han sido conocidos. El Borrador fue publicado por el Ministerio de Salud³ para el debate público, pero, dado su origen y lo sesgado de la consulta, no prosperó.

Con la llegada de Alejandro Gaviria en 2012 al Ministerio de Salud, se consolidó en el Ministerio un equipo técnico que asumió la coordinación del debate nacional sobre la regulación de este tipo de productos de una manera transparente⁴. Se organizaron una serie de foros y se presentaron de manera pública una cantidad importante de documentos con propuestas de regulación. IFARMA y Misión Salud, con la participación del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional, presentaron un documento destinado a ofrecer claridad conceptual sobre los aspectos técnicos, especialmente sobre las implicaciones de una reglamentación que no promoviera la competencia. Misión Salud presentó un documento que, en lo substancial, propuso buscar una reglamentación que, sin hacer ningún sacrificio en cuanto a la calidad, no limitara la competencia (Misión Salud, 2014).

Fueron muchos los mecanismos utilizados por los laboratorios multinacionales para obtener una regulación ajustada a sus intereses. En diferentes foros fueron invitados pacientes con enfermedades crónicas para presentar sus experiencias, alimentando la tesis de que los productos competidores (no

³ Obtenido de:

<https://www.minsalud.gov.co/Políticas%20Farmaceuticas/Biotecnológicos/Comentarios%20recibidos%20biotecnológicos%20-%201%20ronda/Pacientes%20Colombia%20Propuesta%20de%20decreto%20feb%209.pdf>

⁴ No sería justo dejar en el olvido el enorme esfuerzo de la anterior ministra de salud Beatriz Londoño por conseguir un buen manejo de los problemas del sector farmacéutico. De hecho, el país le debe haber conseguido el espacio para la promulgación del documento CONPES 155, uno de los pocos en el mundo en el que la política farmacéutica nacional se convierte en una política de Estado con la firma de todos los ministros del Gabinete. De hecho, ese documento significó su retiro del cargo debido a las presiones de AFIDRO y sus afiliados. Pero sin duda, su gestión abrió el espacio para las realizaciones de la administración de Alejandro Gaviria y su equipo técnico en los temas relativos a los medicamentos hasta el final del Gobierno Santos.

innovadores) constituían un riesgo para la salud. AFIDRO consiguió que el hoy presidente de los Estados Unidos, entonces vicepresidente Joseph Biden, enviara una carta que se hizo pública en la que manifestaba su angustia por los riesgos para la salud de los colombianos por la existencia de un proyecto de decreto que permitiría el ingreso de genéricos de biológicos.

También recurrieron a la OMS en busca de respaldo para no permitir una legislación procompetitiva. El proyecto de decreto fue “congelado” en la Presidencia de la República, pues no se alineaba con las recomendaciones del comité de expertos para la estandarización de medicamentos biológicos de 2009. El Ministerio de Salud promovió entonces en la Asamblea Mundial de la Salud la adopción de la resolución WHA 67.21, que ordenó la revisión de las recomendaciones de 2009 para introducir procedimientos de registro que facilitaran el ingreso de competidores sin sacrificar la calidad.

Para la época, la Unión de Naciones Suramericanas (UNASUR) y su organismo especializado en salud, el Instituto Suramericano de Gobierno en Salud (ISAGS), habían conquistado un liderazgo regional e internacional especialmente en los temas relativos a la transparencia en los precios de productos innovadores, al modelo de innovación y al uso de las flexibilidades del ADPIC para la salud pública. Argentina, Brasil, Colombia y Ecuador ganaron un importante reconocimiento, tanto por la suficiencia de sus equipos técnicos como por el liderazgo y capacidad de convocatoria con otros países del sur global.

Gracias a ese liderazgo, después de un intenso ejercicio de diplomacia en salud, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Resolución WHA 67.21 sobre “acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia” ordenando al secretariado (los equipos técnicos de la OMS) una revisión y actualización del informe. Sin embargo, el grupo de expertos desatendió este mandato y se limitó a expedir un documento aclaratorio denominado “preguntas y respuestas” sobre productos biológicos. El documento ratificaba en su integridad las “objeciones” al decreto expedido por Colombia.

Más allá de los conflictos de interés que pudieran tener algunos de los integrantes del grupo de expertos, la explicación a esa negativa de revisar el informe pudiera estar tanto en una defensa de la “independencia” técnica del grupo de expertos como en su cercanía con la International Conference on Harmonization (ICH) y con la industria de punta. ICH es un organismo privado controlado por las industrias “más avanzadas” en términos de ciencia y tecnología, y su objetivo es el de proponer normas internacionales que sean universales. Ha

.....

sido duramente criticada por jugar un papel de limitación a la competencia y muy especialmente de limitar las políticas de desarrollo industrial en los países en desarrollo (Velásquez, 2017). Desafortunadamente, la ICH ha tenido su par en la región de las Américas, la Conferencia Panamericana de Armonización que ha impulsado normativas en bioequivalencia y biodisponibilidad, estabilidad y regulación de biológicos, cuyo sustento técnico es discutible, pero cuyas implicaciones para excluir competidores son altamente preocupantes.

Finalmente, el Decreto 1782 de 2014 fue promulgado por el gobierno nacional. Se trata de una medida regulatoria que se aparta de las regulaciones de la OMS, de la Food and Drug Administration (FDA) y de la European Medicines Agency (EMA) en la medida en que no incorpora la categoría de BIOSIMILARES ni exige en todos los casos las pruebas clínicas de eficacia y seguridad para el registro de competidores, creando la que se ha denominado una “tercera vía” en la que, con base en un ejercicio de comparabilidad, los competidores puedan ser eximidos de estos estudios si la información disponible así lo recomienda.

La respuesta no se hizo esperar, AFIDRO demandó la “nulidad y restablecimiento del derecho” de los artículos del decreto que consagran esa tercera vía. El Consejo de Estado no aceptó la demanda, lo que significó un importante respaldo al Ministerio de Salud. Entonces se recurrió a los medios de comunicación en una campaña que resonó en muchos espacios, particularmente en la revista Semana. Los famosos “biolimbos”, tarea que fue encomendada a Fundare⁵ y de cuya página extraemos el siguiente comunicado:

En el año 2007, el Invima y el Ministerio de Salud, autorizaron el ingreso de una copia, traída de la China, de un medicamento biotecnológico innovador. Esta copia ingresó al país sin estudios clínicos previos, y Fundare Nacional, a través de su presidenta, interpuso en el 2009 una Acción Popular contra El Ministerio de Salud y Protección Social y contra el Invima, para salvaguardar los derechos de los usuarios de estos medicamentos, que no pueden ser tratados como conejillos de Indias y hasta el momento no han dado ninguna respuesta. En el decreto 1782 del 2014 del Ministerio de Salud, busca poner reglas de entrada al país de medicamentos biotecnológicos: innovadores y biosimilares, pero autoriza por la tercera vía la ruta abreviada, de medicamentos o copias sin estudios clínicos.

En este año, el objetivo principal de Fundare Nacional es luchar por que se retire la tercera vía o ruta abreviada para que ingresen medicamentos innovadores o biosimilares aprobados por la OMS, la EMA y la FDA.

..... ●

⁵ Fundare, una organización con claros y conocidos conflictos de interés, publicó en su página con orgullo el haber conseguido que la revista Semana publicara una infografía en la que se utiliza el término biolimbos, que ha sido un lema de campaña en contra del Decreto. Ver el comunicado en: <https://www.fundarebogota.org/infografia-biosimilar>

Fundare tuvo un logro muy importante en el mes de febrero de este año, publicando la infografía en la revista Semana, revista de opinión de mayor circulación en Colombia, en la cual evidenciamos ante los tomadores de decisiones, del gobierno en salud, ante la comunidad médica y científica, ante la comunidad de los pacientes, ante los medios de comunicación la importancia de la entrada de los medicamentos por rutas aprobadas por el gobierno con los estándares de calidad, seguridad y eficacia.

De forma paralela, se orquestó una campaña para retrasar el proceso de reglamentación, pues el decreto estableció en el artículo 22 que en un plazo no mayor a un año deberían promulgarse las Guías de estabilidad, gestión del riesgo e inmunogenicidad, plazo que no se cumplió para ninguna de ellas, como lo veremos en el capítulo siguiente.

En el nivel internacional, las presiones sobre Colombia continuaron, así, en una audiencia especial solicitada por el Gobierno de Colombia y por organizaciones de la sociedad civil (en especial por la Red Tercer Mundo, Third World Network) en la que se logró superar el prejuicio y los expertos aceptaron que las diferencias entre innovadores y competidores no eran muy diferentes a las existentes entre diferentes lotes de un innovador, con lo que los argumentos en contra de una “tercera vía” de comparabilidad, fueron superados internacionalmente (Catanzaro & Viciano; 2021). Fue particularmente importante la participación de Huub Schellekens, profesor emérito de biotecnología farmacéutica en la Universidad de Utrecht (Países Bajos) que aportó pruebas de la conveniencia de utilizar una ruta de comparabilidad, reduciendo el uso de los estudios clínicos cuando fuera conveniente.⁶

Sin embargo, y a pesar de todos los esfuerzos que hemos relatado, el resultado ha sido que, a diferencia de otros países, en Colombia los biológicos competidores son muy pocos, a pesar de ser uno de los pocos países con una legislación procompetitiva. En este trabajo trataremos de recolectar evidencia de la magnitud de este fenómeno, de los mecanismos que han hecho posible tal resultado y, al mismo tiempo, de ofrecer una cuantificación de su impacto en el sistema de salud y en los consumidores.

⁶ Un estudio de 2017 comparó las diferencias entre el trastuzumab de marca y su biosimilar, y halló que eran las mismas que entre dos lotes distintos del producto original (Kim et al, 2017). Otro estudio de 2020 comprobó que en el 95% de los biosimilares aprobados en la UE y los EEUU los ensayos comparativos no aportan ninguna información adicional (Schiestl et al, 2020).

Referencias

- Antonio Guterres. 2020. Speech of the UN Secretary general on April 24th 2020. Obtenida de: <https://www.un.org/sg/en/content/sg/statement/2020-04-24/secretary-generals-remarks-the-launch-of-the-statement-of-commitment-and-call-for-support-for-the-global-collaboration-accelerate-the-development-production-and> . Acceso el 12 de enero de 2022.
- Arnold DG, Beck T, Stewart OJ. Whistleblowing and Misconduct at Large Pharmaceutical Firms—Reply. *JAMA*.2021;325(13):1331–1332. doi:10.1001/jama.2021.0576
- Catanzaro M, Viciano A. 2021. Medicamentos innovadores para todos; Así han ganado los países del sur el pulso a las farmacéuticas. *El Periódico*. Cuaderno. Disponible en: <https://www.elperiodico.com/es/cuaderno/20211113/biosimilares-produccion-copias-medicamentos-12837608>
- D.Beran,R.O.Laing,W.Kaplan,R.Knox,A.Sharma,V.J.Wirtz,J.Frye and M.Ewen. A perspective on global access to insulin: a descriptive study of the market, trade flows and prices. *Diabet Med*. 2019 Jun;36(6):726-733. doi: 10.1111/dme.13947. Epub 2019 Apr 7.
- European Commission. Competition DG. Pharmaceutical inquiry. Final report, 2009. Disponible en: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/staff_working_paper_part1.pdf
- Gaviria A, Vaca González CP, Muñoz CG, Morales AA. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto mundial. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(1):40–47
- I-MAK. Overpatenting overpriced report. Disponible en: <https://www.i-mak.org/wp-content/uploads/2018/08/I-MAK-Overpatented-Overpriced-Report.pdf>
- Lazonick W, Hopkins M, Jacobson K, Sakinc M, Tulum O. US Pharma’s Financialized Business Model [Internet]. 2017. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3035529>
- Kim S, Song J, Park S, Ham S, Paek K, Kang M, Chae Y, Seo H, Kim HC, Flores M. Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: Impact on development of a trastuzumab biosimilar. *MAbs*. 2017 May/Jun;9(4):704-714. doi: 10.1080/19420862.2017.1305530. Epub 2017 Mar 15. PMID: 28296619; PMCID: PMC5419076.
- Misión Salud. Medicamentos biológicos sin barreras. 2014. Disponible en: <https://www.mision-salud.org/2015/06/medicamentos-biologicos-sin-barreras/>
- Schiestl M, Ranganna G, Watson K, Jung B, Roth K, Capsius B, Trieb M, Bias P, Maréchal-Jamil J. The Path Towards a Tailored Clinical Biosimilar Development. *BioDrugs*. 2020 Jun;34(3):297-306. doi: 10.1007/s40259-020-00422-1. PMID: 32266678; PMCID: PMC7211192.
- Sengupta Amit. Medicamentos biológicos; obstáculos al acceso. Third World Network. Penang, Malasia. 2018. ISBN: 978-967-0747-27-9
- Velásquez G. El debate internacional sobre los medicamentos genéricos de origen biológico. The south Centre. 2017. Documento de investigación No 82. Disponible en: https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2017/11/RP82_The-International-Debate-on-Generic-Medicines-of-Biological-Origin_ES.pdf
- WHO, “Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs)” Expert Committee on Biological Standardization, Ginebra, 2009. http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.

2. Caracterización del Proceso Seguido para la Expedición de las Guías de Aplicación del Decreto 1782

En general, la regulación sanitaria consta de un marco que en el caso de los productos biológicos corresponde al Decreto 1782, que se complementa con una serie de normas técnicas que usualmente toman la forma de resoluciones y que suelen ser más fáciles de actualizar y/o modificar. En el decreto se previó de manera explícita la adopción de algunas normas internacionales para efectos de permitir su inmediata aplicación. Así quedó consignado en el artículo 21:

Artículo 21. Adaptación y adopción de guías. El Ministerio de Salud y Protección Social adaptará y adoptará las últimas versiones de las guías que en adelante se relacionan.

21.1. Recomendaciones para la Evaluación de Productos Bioterapéuticos Similares del Comité de Expertos de Estandarización Biológica de la Organización Mundial de la Salud.

21.2. Serie de Informes Técnicos de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Mundial de la Salud, en los aspectos relacionados con medicamentos de origen biológico y producción de ingredientes farmacéuticos activos de origen biológico.

21.3. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas de la Red PARF.

21.4. Guía de Estabilidad de Vacunas y Biológicos de la Organización Mundial de la Salud

Estas guías y normas técnicas, que obedecían a lo ordenado por la Ley 1438 en cuanto a fundamentarse en estándares internacionales, tenían por objeto no generar una parálisis en el registro y comercialización de biológicos hasta tanto el proceso de reglamentación hubiera concluido. El Decreto 1482 previó que, en un plazo no mayor a un año, se expidieran las guías de estabilidad, de gestión de riesgo y de inmunogenicidad, asuntos sobre los cuales existía controversia.

En este apartado, someteremos a evaluación la tesis de que el decreto fue utilizado, con argumentos técnicos y jurídicos, para permitir el registro de

biológicos “originales”, pero la ausencia de reglamentación fue utilizada para frenar el ingreso de competidores. En otro trabajo referido a la protección de datos de prueba, pudimos observar cómo, a pesar de que Colombia (a diferencia de Perú) protegió con exclusividad por 5 años los productos biológicos nuevos (en cuanto son Nuevas Entidades Químicas), en la práctica casi ningún biológico ha enfrentado competencia, más allá de los 5 años de exclusividad.

Ninguna de las guías ordenadas en el artículo 22 fue expedida en el plazo previsto. Por aquel entonces, ya el Ministerio de Salud y Protección Social aplicaba la estrategia de transparencia, por lo que los borradores fueron rápidamente puestos a disposición de los actores para recibir observaciones y comentarios. Sin embargo, desde las organizaciones de la sociedad civil que hacíamos seguimiento al proceso pudo percibirse una suerte de división interna. Mientras un grupo de funcionarios hacía los mejores esfuerzos por surtir todos los procesos y trámites para cumplir los plazos, otro grupo, en estrecha relación con el Ministerio de Comercio, se encargaba de poner obstáculos. Las tres guías debieron surtir el proceso de publicación para comentarios y posteriores respuestas, debieron pasar por evaluación de la abogacía de la competencia de la SIC y debieron ser notificadas y/o consultadas con la OMC para asegurar que no constituyeran un obstáculo técnico al comercio.

La primera en expedirse fue la guía de estabilidad mediante la Resolución No 3690 del 17 de agosto de 2016. El Decreto 1782 fue promulgado el 18 de septiembre de 2014, así que pasaron casi dos años para una guía en la que, en general, no había mayores controversias. La sociedad civil ejerció un proceso de veeduría a través del Comité para la Veeduría y la Cooperación en Salud, CVCS, liderado por Misión Salud, pero sin duda fueron más eficaces los interesados en retrasar el proceso.

La expedición de la guía de inmunogenicidad, en cambio, fue tremendamente accidentada. Un borrador que había sido discutido ampliamente y que había sido publicado para comentarios, fue sometido a un comité ad hoc y promulgado mediante la Resolución 4490 de 2016 por decisión del entonces Director de Medicamentos, Dr. Héctor Castro, hoy funcionario de un laboratorio multinacional. La resolución incorporó modificaciones sustanciales y fue duramente criticada por la sociedad civil. El Ministerio entonces revisó el contenido de la resolución y expidió la resolución 553 de 2017 que, en la práctica, corrigió las modificaciones introducidas “irregularmente”. Esto generó una airada respuesta de AFIDRO, hecho que quedó registrado en la carta que este gremio envió al entonces Secretario Privado de la Presidencia de la República (febrero de 2017) en la que, textualmente, le reclama⁷:

En la reunión tuvimos oportunidad de reiterar, una vez más, el rechazo de toda la industria farmacéutica de innovación, y de todas las organizaciones médicas y de pacientes preocupadas por la seguridad y eficacia de los productos que se comercializan en Colombia, a la regulación contenida en el Decreto 1782 de 2014, que permitiría la entrada al país de productos farmacéuticos biológicos carentes de estudios clínicos sobre humanos, a través de la malhadada “vía abreviada de comparabilidad”. Adicionalmente, también tuvimos oportunidad de expresarle que en septiembre de 2016 el Ministerio de Salud había expedido una de las guías técnicas necesarias para implementar el Decreto (la llamada “guía de inmunogenicidad”), siguiendo un proceso abierto, técnico y participativo, que resultó en una regulación conforme con estándares internacionales, lo cual atenuaría, al menos mientras la guía estuviese vigente, los perjuicios causados por la errónea concepción contenida en el Decreto 1782 de 2014.

Infortunadamente, en la misma reunión nos vimos obligados a expresarle nuestra sorpresa por la inexplicable decisión tomada por el Ministerio de Salud, a principios de 2017, en el sentido de publicar para comentarios una nueva versión de esa Guía, tan solo 4 meses después de haberse expedido, sin que aún hubiera entrado a operar y -lo más grave-, con el propósito evidente de alejar de nuevo a Colombia de los estándares internacionales en materia de seguridad y eficacia de medicamentos biológicos. Usted mismo, en la reunión, expresó su desconcierto frente a esta novedad, y pudo darse cuenta de la debilidad de las explicaciones de los funcionarios para justificar esa abrupta decisión.

Hacemos notar cómo en la carta se reitera el rechazo de los afiliados a AFIDRO, del contenido del decreto, en especial la vía de la comparabilidad. Pero también hacemos notar la forma en la que se abroga el derecho de cuestionar las decisiones legales del Estado colombiano y, además, su derecho a introducir modificaciones por los medios a su alcance.

Finalmente faltaba la expedición de la guía de gestión de riesgos. El nuevo Gobierno que asumió en 2018 solicitó un plazo de 3 meses para conocer el proceso y tomar las decisiones sin premura. La expedición del Acuerdo de Punto Final era la prioridad política y los demás asuntos debieron pasar a un segundo plano. Sin embargo, y, a pesar de las reiteradas solicitudes de la sociedad civil, la guía no lograba terminar el proceso. Los 3 meses se extendieron hasta el 2019. Luego vino la pandemia, la emergencia social, económica y ambiental de la pandemia y la guía de gestión de riesgos fue finalmente expedida en el mes de febrero de 2022 mediante la Resolución 213 del 15 de febrero de 2022. Se publicó para

⁷ La carta fue publicada originalmente en la página web de AFIDRO, pero fue posteriormente retirada. También fue publicada por Consultorsalud, un conocido semanario especializado en salud. Disponible en: <https://www.consultorsalud.com/wp-content/uploads/2017/04/carta-radicada-en-presidencia-28-de-febrero-de-2017.pdf>

observaciones/respuestas entre el 16 de octubre y el 16 de noviembre de 2020. No fue necesario notificar a la OMC por no ser reglamento técnico.

En los análisis previos que IFARMA ha realizado sobre la implementación del decreto, hemos hecho notar que hasta la fecha se ha expedido tan solo un registro utilizando la vía abreviada. También hemos podido observar que el número de competidores es menor que el existente en otros países, lo que puede obedecer a la existencia de estas campañas, a presiones sobre el ministerio y el Invima, pero también a una postura de los técnicos responsables de las evaluaciones de las solicitudes de registro de competidores en el Invima.

Justamente, la relevancia y la magnitud de estos obstáculos es la que queremos medir en este trabajo. Así mismo, una estimación del impacto económico que las dificultades de implementación han significado para el país. Las secciones que siguen abordan estos aspectos.

3. Aplicación del Decreto 1782 por parte del Invima

El Decreto 1782 de 2014 es la normatividad vigente sobre los requisitos y procedimiento para las evaluaciones farmacológicas y farmacéuticas de los medicamentos biológicos con miras a la expedición de registros sanitarios para medicamentos biológicos, cosa que no ha sido una casualidad.

Llegar a este punto es el resultado de varias normas, entre ellas la Ley 1438 de 2011 que en el párrafo transitorio estableció que el Gobierno nacional debía expedir la reglamentación para la aprobación de productos biotecnológicos y biológicos.

Lo anterior se complementa con el Decreto 677 de 2015 que estableció la necesidad de complementación de regulación de aspectos técnicos para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos.

Además, no hay que olvidar que en este mismo decreto se consideró como interés para la salud pública establecer requisitos y procedimientos que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, todo esto sin generar barreras a la competencia y a su disponibilidad.

Así las cosas, el decreto en estudio se aplica en dos casos puntuales: primero, se aplica a todas las personas naturales o jurídicas que desarrollen actividades de fabricación, importación y comercialización de medicamentos biológicos, y segundo, a todos los medicamentos biológicos, estén o no incluidos en normas farmacológicas. Es para estos dos casos que todos los solicitantes de registro sanitario para estos principios activos deben tener en cuenta puntos claves para obtener el registro sanitario, como son la evaluación farmacológica, las rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica, la evaluación farmacéutica, las buenas prácticas de manufactura de medicamentos biológicos y evaluación farmacéutica y el procedimiento.

El objetivo de esta sección es mostrar cómo ha sido el comportamiento de la implementación del Decreto 1782 de 2014, para lo cual se acudió a la información aportada por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) como resultado de dos derechos de petición radicados ante esta entidad.

3.1. Metodología seguida para caracterizar la aplicación del Decreto 1782

Con el fin de analizar la implementación del Decreto 1782 de 2014 sobre registro de medicamentos biológicos 2014-2021, se procedió a realizar un estudio observacional descriptivo longitudinal con recolección retrospectiva de la información sobre el registro de medicamentos biológicos.

Para efectos de este estudio, se entiende por medicamentos biológicos aquéllos:

... "derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a 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 Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. (Artículo 3 del decreto, numeral 3.1.)"

Se excluyen del objeto de estudio (según el mismo decreto):

... "los alérgenos, medicamentos magistrales obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos y los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, al igual que preparaciones homeopáticas obtenidas a partir de fluidos biológicos, microorganismos u otras sustancias de origen biológico. (Parágrafo al Artículo 2 del decreto)"

En cuanto al manejo de la información para el análisis de la implementación del decreto se tuvo en cuenta el aspecto legal, correspondiente a la identificación de las solicitudes de registro sanitario de productos biológicos. Se petitionó al Invima para obtener esta información.

Los resultados se agruparon por categorías según lo establecido en el Decreto 1782 de 2014 para la definición de medicamentos biológicos. El paso siguiente consistió en que los productos aprobados se organizaron de acuerdo con

la clasificación ATC, la cual se asigna de acuerdo con el órgano o sistema en el cual ejercen su acción terapéutica⁸.

Se recibieron del Invima dos listas, una de medicamentos biológicos a los cuales se les otorgó registro sanitario y la otra a los cuales se les negó el registro sanitario. El contenido que se obtuvo de estas listas se relaciona con nombres de marca, principio activo y número de expediente, haciendo la salvedad que para la lista de aprobados se obtuvo una información adicional relacionada con el número de registro sanitario y para la lista de negados se obtuvo el documento que argumentó la negación del registro sanitario.

Finalmente, esta información se complementó con las de bases de datos tales como DrugBank y la misma del Invima, en las cuales se encontró información valiosa que será abordada a continuación. En el anexo A de este informe se presenta la nota técnica que explica el tratamiento dado a la información para efectuar los análisis que se presentan a continuación.

3.2. Resultados y Discusión

El análisis de la información sobre la implementación del Decreto 1782 de 2014 se hace en dos frentes: en primer lugar, el grupo de medicamentos biológicos para los cuales se aprobó la autorización de comercialización (registro sanitario) y, en segundo lugar, los casos en los que el agente regulador no autorizó la comercialización del producto.

3.2.1. Medicamentos Aprobados

Desde la vigencia del Decreto 1782 de 2014 el Invima ha aprobado 145 registros sanitarios de medicamentos biológicos⁹, de estos es posible analizar las rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica, es decir, la manera prevista por el decreto para que el solicitante demuestre a la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de calidad, seguro y eficaz. Los resultados de la revisión de la base de datos del Invima revelan que 104 solicitudes equivalentes al 71,72 % se hicieron por expediente completo, 24 solicitudes

⁸ No sobra señalar que en principio se tenía proyectado, para este estudio, contar con información cualitativa provista por laboratorios afiliados a ASINFAR, sobre procesos de registro de medicamentos biológicos que hubiesen podido adelantar. Para este propósito se diseñó una encuesta a ser diligenciada en línea, de la cual no se obtuvo ninguna respuesta.

⁹ Es de advertir que más adelante en este informe, en la sección 4 de análisis económico del mercado de medicamentos biológicos, se hará referencia a un total de 152 principios activos y 753 productos. La diferencia con los datos presentados en esta sección obedece a que para el análisis económico se utiliza la información de ventas que los laboratorios reportaron al Sismed entre los años 2014 - 2022, la que incluye medicamentos biológicos registrados antes de 2014, cuando entró en vigencia el decreto 1782.

equivalentes al 16,55 % se realizaron por comparabilidad, tan solo una solicitud equivalente al 0,69 % se hizo por comparabilidad abreviada y para 16 solicitudes no se manifiesta qué ruta de estudio se utilizó (Tabla 1).

Tabla 1

Consolidado de las rutas de estudio utilizadas para medicamentos biológicos a los que se les otorgó registro sanitario

RUTA DE ESTUDIO	CANTIDAD	PORCENTAJE
Expediente completo	104	71,72%
Comparabilidad	24	16,55%
Comparabilidad abreviada	1	0,69%
No manifiesta	16	11,03%
Total	145	100,00%

Fuente: Elaborada por los autores con base en BD del Invima

Cabe aclarar que es decisión voluntaria del solicitante determinar la ruta por la cual presenta la información al funcionario competente del Invima para que haga los respectivos estudios. Pero ¿qué puntos debe tener en cuenta el solicitante al momento de determinar con cuál ruta de estudio someterá al principio activo para que sea evaluado farmacológicamente?

Para dar una respuesta se debe tener claro el panorama normativo que trae el Decreto 1782 de 2014. El artículo 5 menciona que las rutas de presentación de información para la información farmacológica se usan para demostrar a la Sala Especializada que el medicamento objeto de evaluación es de calidad, seguro y eficaz. Para demostrar que el medicamento cumple con los requerimientos exigidos por el decreto en mención, el solicitante puede hacer uso cualquiera de las tres rutas de estudio establecidas: expediente completo, comparabilidad y comparabilidad abreviada, según su elección.

Estas rutas de estudio, pese a ser caminos diferentes para llegar al mismo objetivo, tienen puntos en común indispensables que son establecidos en el artículo 6 del Decreto 1782 de 2014, que son:

1. Descripción detallada del proceso y lugar de producción
2. Sistema de expresión

3. Pruebas de identidad biológica
4. Evaluación de la potencia
5. Propiedades fisicoquímicas
6. Evaluación de la actividad biológica
7. Evaluación de la pureza
8. Pruebas de inmunogenicidad
9. Plan de gestión de riesgo

Esto quiere decir que tanto la ruta de expediente completo como la ruta de comparabilidad y la ruta de comparabilidad abreviada deben tener estos nueve puntos del principio activo objeto de la solicitud y, adicionalmente, deben tener en cuenta los requisitos especiales que están contenidos en los artículos 7 al 9 del decreto, que se identifican de la siguiente manera:

Tabla 2

Comparación normativa entre las rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica

REQUISITOS ESPECIALES PARA CADA RUTA		
Expediente completo	Comparabilidad	Comparabilidad abreviada
Artículo 7	Artículo 8	Artículo 9
Se deben allegar estudios preclínicos y clínicos (in vivo y/ o in vitro).	Resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de la evaluación y el medicamento biológico de referencia.	Se puede hacer uso de la ruta de comparabilidad abreviada si el ingrediente farmacéutico activo del medicamento objeto de la solicitud: <ul style="list-style-type: none"> - Está suficientemente caracterizado. - Tiene un perfil de seguridad y eficacia definido - Está altamente documentado, cuenta con considerable experiencia clínica. - Dispone de información de farmacovigilancia robusta.
Ensayos clínicos con el medicamento biológico objeto de la evaluación en los desenlaces clínicos relevantes.	Las diferencias encontradas deberán ser explicadas y justificadas por el solicitante y la Sala Especializada evaluará su relevancia clínica.	

Tabla 2

Comparación normativa entre las rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica

REQUISITOS ESPECIALES PARA CADA RUTA		
Observaciones		
	<p>Si en el ejercicio de comparabilidad el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al Invima, la Sala Especializada lo aceptará siempre y cuando provenga de alguno de los siguientes países y autoridades sanitarias:</p> <p>a. Los señalados en el artículo 27 del Decreto 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.</p> <p>b. La EMA, ANVISA, ANMAT.</p> <p>c. Los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).</p>	<p>La evidencia global sobre estos aspectos debe provenir de países y autoridades Sanitarias:</p> <p>a. Los señalados en el artículo 27 del Decreto 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya.</p> <p>b. La EMA, ANVISA, ANMAT.</p> <p>c. Los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).</p>
	<p>La Sala Especializada, de manera justificada, podrá rechazar el uso de un medicamento de referencia aprobado por una de las autoridades mencionadas cuando el proceso de evaluación particular del medicamento de referencia no dé cuenta o deje dudas sobre los atributos de calidad, seguridad y eficacia.</p>	<p>En caso de no existir información sobre el medicamento objeto de evaluación, podrá hacer referencia únicamente a la información sobre el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.</p>
		<p>En lo que a caracterización respecta, utilizando métodos analíticos de última generación, el solicitante deberá demostrar que el medicamento objeto de evaluación es altamente similar al medicamento de referencia utilizado o a la muestra del patrón farmacopeico cuando corresponda, así existan diferencias menores en los componentes sin actividad farmacológica.</p>

Tabla 2

Comparación normativa entre las rutas de presentación de información para la evaluación farmacológica

REQUISITOS ESPECIALES PARA CADA RUTA		
Observaciones		
		El solicitante deberá demostrar que no hay diferencias clínicas significativas de seguridad, pureza y potencia respecto del conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar
		El solicitante deberá aportar la información preclínica y clínica pública disponible en la que desea apoyarse para demostrar la seguridad y la eficacia del medicamento objeto de evaluación. Dicha información se refiere al conjunto de medicamentos que contienen un ingrediente farmacéutico activo altamente similar.
		La Sala Especializada, en función de la información aportada, determinará si se requiere información adicional de naturaleza preclínica y/o clínica resultante de las pruebas practicadas con el medicamento objeto de evaluación.

De acuerdo con las cifras, dentro de los mismos medicamentos aprobados es bueno hacer mención que el único medicamento sometido a ruta de evaluación a comparabilidad abreviada fue la Heparina Sódica 5000 UI/ml, producto cuya solicitud tiene el número de radicado 19995297. Este producto está dentro de la categoría de las heparinas, cuenta con código ATC B01AB01, su registro sanitario fue otorgado en 2020 con el No. 2020MB-0009288-R1.

De acuerdo con el número se logra apreciar que en este año se realizó la primera renovación y su titular es Laboratorio Sanderson S.A. de nacionalidad chilena. Sin embargo, el laboratorio fabricante de la sustancia activa es Yantai Dongsheng Biochemicals Co., Ltd. de nacionalidad china. Además, de acuerdo con la información obtenida a través del Invima, para este caso no intervienen más laboratorios.

3.2.1.1. *Productos competidores*

Dentro del total de medicamentos biotecnológicos aprobados se encuentran aquellos conocidos como nuevos, innovadores, pioneros o de marca, y los denominados biotecnológicos competidores, de entrada subsiguiente, biosimilares, biocomparables o biogénicos. La diferencia entre estos dos grupos consiste en que los primeros ingresan antes al mercado y se encuentran protegidos por patente, mientras que los competidores entran al mercado hasta que las patentes de los biotecnológicos innovadores se vencen. En este sentido, a partir de las rutas de presentación de información para el trámite de registro sanitario, definidas en el Decreto 1782 de 2014, las rutas de comparabilidad y comparabilidad abreviada se caracterizan porque se prefieren en casos en que los medicamentos no son nuevos y han sido aprobados por las autoridades sanitarias descritas en el decreto.

De acuerdo con lo anterior, fueron 25 los productos que optaron por las vías de comparabilidad y comparabilidad abreviada, los cuales representan un 17,2 % del total de productos registrados entre 2014 y 2021. El grupo se compone principalmente de anticuerpos monoclonales (17) como adalimumab, trastuzumab, bevacizumab, rituximab e infliximab, los que en la actualidad no se encuentran protegidos por patente de invención. Los productos restantes son heparina sódica (1), pegfilgrastim (1), enoxaparina sódica (4), teriparatida (1) e insulina glargina (1). En la cuarta sección de este informe se ampliará el análisis de los productos competidores.

3.2.1.2. *Casos de registros sanitarios que no manifiestan ruta de evaluación*

Adicionalmente, a partir de la información suministrada por el Invima surge una inquietud relacionada con los medicamentos biológicos a los que se les otorgó registro sanitario, pero no está consignada la ruta por la cual se sometió a estudio la información requerida para obtener el registro, cuando esta información debería estar subida en la base de datos del Invima. Se trata de 16 casos que componen el 11 % de los medicamentos biológicos a los que se les otorgó registro sanitario. Al verificar la información, se logra identificar que una solicitud es de 2018, 7 son de 2019 y 8 son del 2020. Dentro de estos últimos 8 casos, 5 casos corresponden a la renovación del registro sanitario por primera vez y 2 a la renovación del registro sanitario por segunda vez, es decir, de estos 8 casos, tan solo un medicamento es nuevo en el registro.

Adicional a lo anterior y con referencia a la clasificación por categoría, 5 de los 16 casos sin información sobre la ruta seguida son anticuerpos monoclonales, 2

enzimas, 2 factores de coagulación, 3 hematopoyéticos, 1 insulina, 1 factor sanguíneo, 1 vacuna y 1 análogo del péptido similar a glucagón.

También se pudo precisar que, de los 16 casos no especificados por ruta de presentación, 6 corresponden a laboratorios F. Hoffmann-La Roche Ltd., 2 a AstraZeneca Colombia S.A.S, 2 a Baxalta Colombia S.A.S., 1 a Eli Lilly and Company, 1 a Merck Sharp & Dohme Corp, 1 a Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., 1 a Biomarin Colombia Ltda, 1 a Recordati Rare Diseases Inc y 1 a CSL Behring GmbH.

Dentro de estos casos se considera pertinente hacer una mención especial para el caso del ADVATE® 500 UI, registro sanitario Invima 2020MBT-0009160-R1, en razón de que, en contraste con las otras dos solicitudes de ADVATE® 250 UI y ADVATE® 1000 UI, no se pudo saber cuál fue la ruta de presentación de la información cuando las otras dos presentaciones tomaron la ruta de expediente completo.

3.2.2. Categorías y principios activos correspondientes a los medicamentos registrados

Los 145 productos aprobados corresponden a 74 principios activos y están repartidos en 143 marcas diferentes que cuentan con entre 1 y 3 presentaciones. A su vez, la mayor cantidad de medicamentos corresponden a anticuerpos monoclonales, seguido de factores de coagulación, heparinas y vacunas. Estas 4 categorías abarcan el 66,9 % del total de los productos (Tabla 3).

Analizados por grupo ATC, la mayoría de los 74 principios activos, repartidos en 143 marcas diferentes, corresponden al grupo de sangre y órganos hematopoyéticos (B), seguido de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (L) y agentes antiinfecciosos para uso sistémico (J). En conjunto, estos tres grupos ATC abarcan el 69 % de los principios activos con registros otorgados a productos biológicos, lo que es congruente con lo presentado en la Tabla 3, puesto que estos grupos están conformados en su mayoría por factores de coagulación, anticuerpos monoclonales y vacunas, respectivamente (Tabla 4).

Por otra parte, se realizó una revisión en la página de consultas del Invima de los laboratorios relacionados con cada producto (de los 145 aprobados) con su respectivo país asociado, esto con el fin de evidenciar el lugar de origen de los productos biológicos comercializados en Colombia. Allí se encontró información del laboratorio fabricante de la sustancia activa y del laboratorio fabricante en general.

Tabla 3

Categorías de medicamentos biológicos a los que se les otorgó registro sanitario entre 2014 y 2021

Categoría	Cantidad	Porcentaje %
Anticuerpo monoclonal	42	29
Factor coagulación	19	13,1
Heparina	18	12,4
Vacuna	18	12,4
Inmunoglobulina	12	8,3
Hematopoyéticos	9	6,2
Hormona	8	5,5
Sangre y derivados	5	3,5
Insulina	4	2,8
Análogo del péptido similar al Glucagón 1	3	2,1
Enzima	2	1,4
Toxina	2	1,4
Análogo del péptido similar al Glucagón 2	1	0,7
Surfactante pulmonar	1	0,7
TOTAL	145	100

Fuente: Elaborada por los autores con base en BD del Invima

3.2.3. Laboratorios con registros sanitarios aprobados

Para los 145 productos registrados, se relacionan 45 laboratorios fabricantes diferentes y estos a su vez se asocian con 23 países, como se muestra en la Figura 1a. En general, la mayoría de los productos son de origen europeo (63,8 %), seguido de laboratorios estadounidenses (14,4 %). En tercer lugar, se encuentra Asia con el 13 % y finalmente, hay algunos productos cuyo fabricante se reporta suramericano, 1 de Argentina, 1 de Chile y uno de Colombia¹⁰.

El único caso en el cual el Invima reporta un fabricante colombiano es para el producto IMFINZI® cuyo principio activo es durvalumab y el laboratorio es

¹⁰ En el Anexo C se muestran los laboratorios correspondientes.

Tabla 4*Distribución de principios activos biológicos por grupo ATC*

Grupo ATC	Descripción del grupo	Cantidad	Porcentaje %
A	Sistema digestivo y metabolismo	7	9,5
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	20	27,0
C	Sistema cardiovascular	0	0,0
D	Medicamentos dermatológicos	1	1,4
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales	4	5,4
H	Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales	3	4,1
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico	15	20,3
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	16	21,6
M	Sistema musculoesquelético	3	4,1
N	Sistema nervioso	23	2,7
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	0,0
R	Sistema respiratorio	2	2,7
S	Órganos de los sentidos	1	1,4
V	Varios	0	0,0
Total		74	100,0

Fuente: Elaborada por los autores con base en BD del Invima

Suppla SA, sin embargo, también se reporta como fabricante de este producto Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co de Alemania y, adicionalmente, como titular figura AstraZeneca, de manera que este producto no es realmente colombiano.

3.2.4 Laboratorios fabricantes de sustancia activa

El mismo análisis se realizó para los fabricantes de sustancia activa encontrando un comportamiento similar al que se evidenció para los fabricantes de productos.

Figura 1a

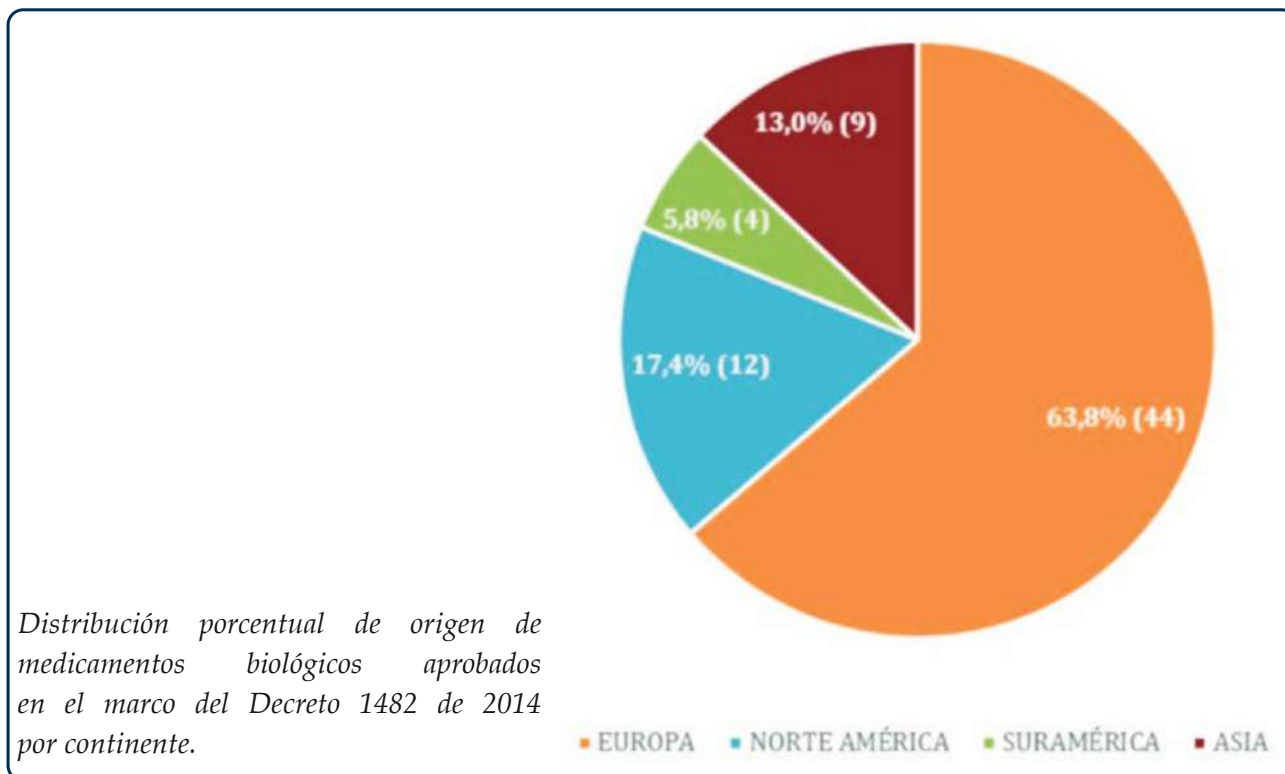
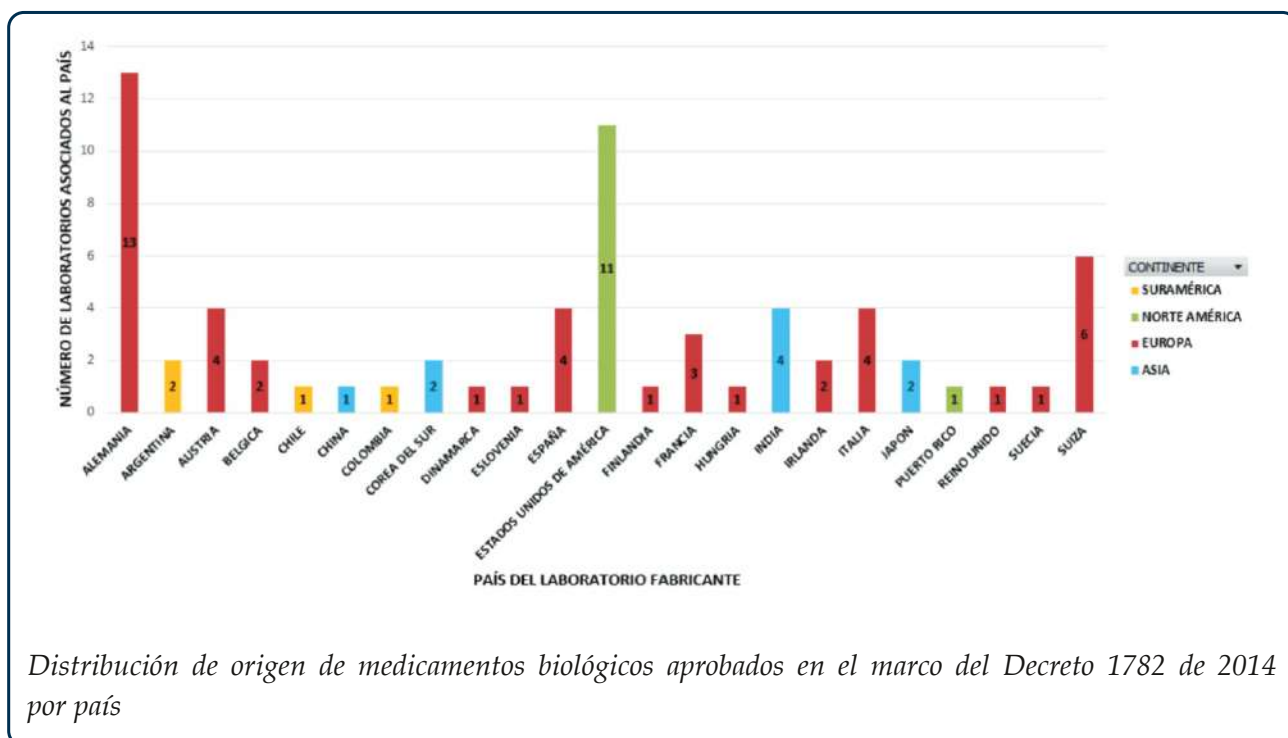


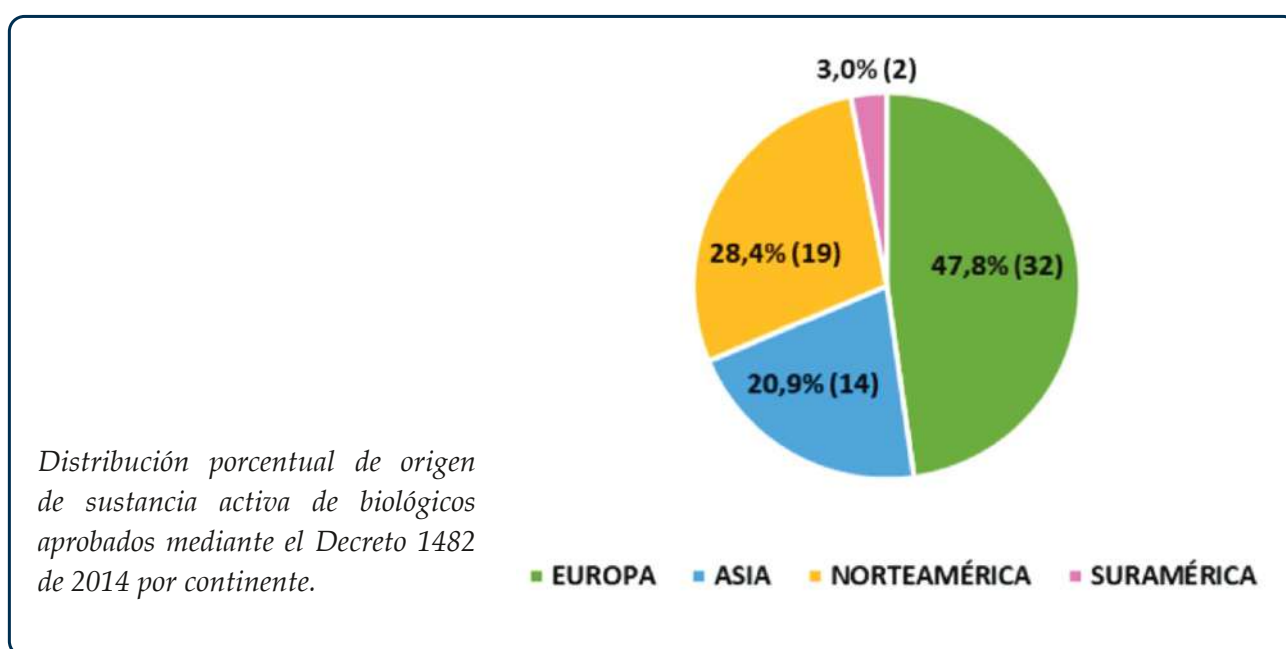
Figura 1b



Hay 45 laboratorios fabricantes de sustancias activas de los biológicos aprobados bajo el decreto en cuestión. En este grupo, 32 laboratorios fabricantes se relacionan con países europeos (12 países), seguido de 18 laboratorios fabricantes en solo Estados Unidos y Puerto Rico (1 laboratorio solamente) en Norteamérica. En Asia hay 14 fabricantes de sustancia activa repartidos en 5 países que incluyen los 4 mencionados en el apartado anterior (China, India, Japón y Corea del sur) y Singapur. En Suramérica solo se encontraron 2 laboratorios asociados a Argentina para los principios activos bevacizumab, rituximab y gonadotropina menopáusica humana.

De manera que a nivel nacional se puede hablar de la producción de un principio activo biológico entre más de 70 aprobados mediante el decreto y ningún producto terminado, es decir que el mercado nacional es de medicamentos importados (Figuras 2a y 2b)¹¹.

Figura 2a

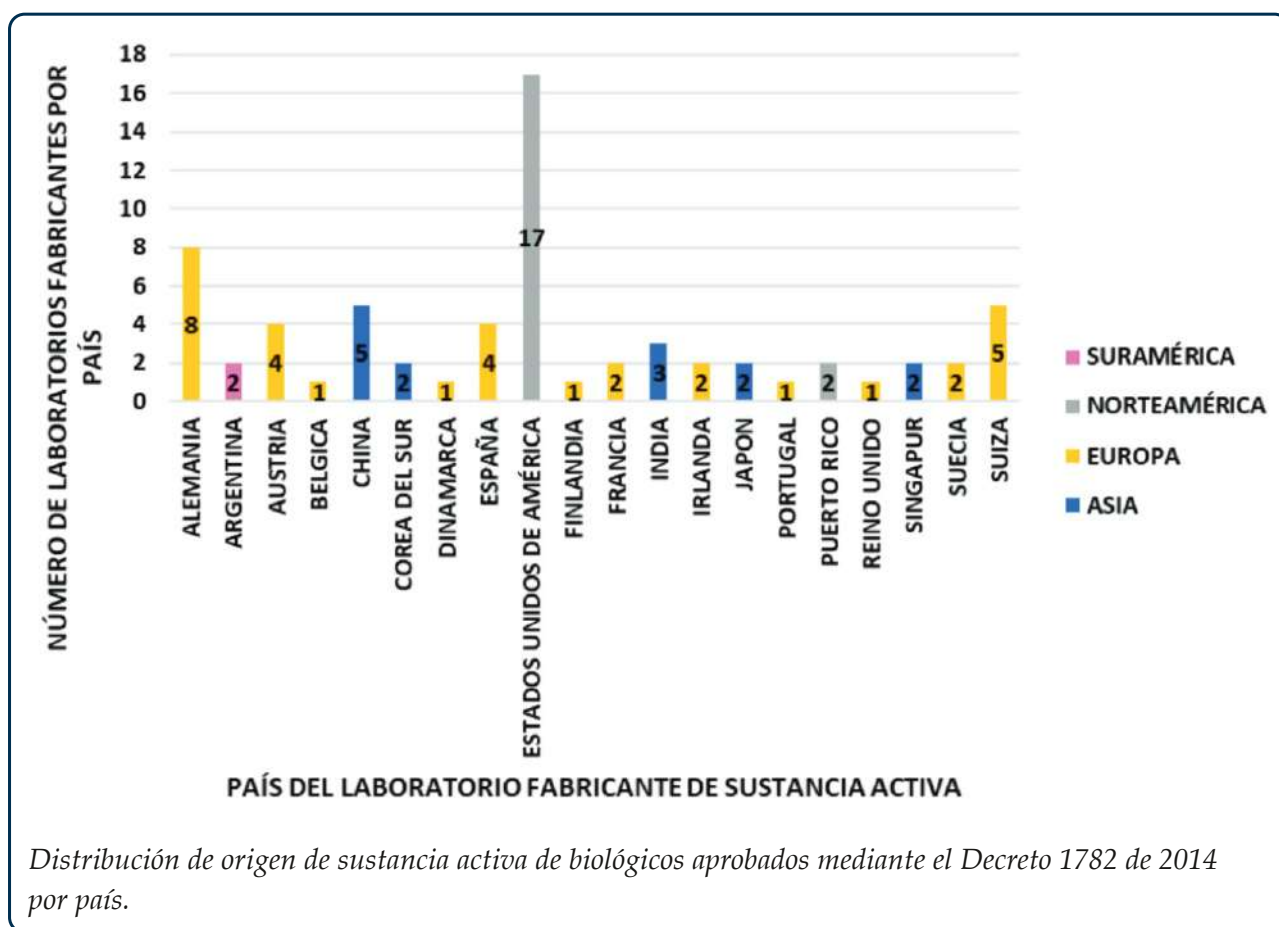


3.3. Medicamentos no aprobados

Respecto a las solicitudes que no fueron aprobadas, de acuerdo con la información que brindó el Invima solo hay 5 productos que no recibieron autorización de comercialización desde la sanción del Decreto 1782 de 2014, sin embargo, todos los casos corresponden a resoluciones tomadas entre 2020 y 2021, es decir que son recientes, por lo que al parecer durante aproximadamente 5 años

¹¹ En el Anexo C se muestran los laboratorios correspondientes.

Figura 2b



se aprobaron todas las solicitudes de registro sanitario de medicamentos biológicos radicadas ante el Invima. Cabe resaltar que, dado que todos los principios activos ya tenían medicamentos registrados en Colombia, estos productos hubieran podido entrar al mercado como biosimilares (Inmunoglobulina humana, factor IX de coagulación, rituximab y 2 productos de bevacizumab).

Los laboratorios titulares de estos productos tienen como país de origen a Alemania, Estados Unidos de América, India y Colombia, como se muestra en la Tabla 5. Por su código ATC estos medicamentos se identifican como agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (Grupo L) en tres de los casos, sangre y órganos formadores de la sangre (Grupo B) y antiinfecciosos para uso sistémico (Grupo J).

Cuatro de las solicitudes fueron relativas a la concesión de nuevo registro sanitario (inmunoglobulina humana, factor IX de coagulación, bevacizumab) y una de las solicitudes correspondía a renovación del registro sanitario (rituximab), el cual había sido otorgado el 18 de marzo de 2002 bajo el radicado 2002005334.

Tabla 5

Productos biológicos cuya autorización de comercialización no fue aprobada por el Invima

Nombre producto	Principio activo	Titular	País titular	ATC
PENTAGLOBIN 100ml	INMUNOGLOBULINA HUMANA	BIOTEST A. G	ALEMANIA	06BA02
MONONINE 500UI	FACTOR IX DE COAGULACIÓN	CSL BEHRING GMBH	ESTADOS UNIDOS	B02B D04
REDDITUX®500 MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION	RITUXIMAB	DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED	INDIA	L01FA01
ABXEDA 100mg/vial	BEVACIZUMAB	Lafrancol S. A. S.	COLOMBIA	L01FG01
ABXEDA 400mg/vial	BEVACIZUMAB	Lafrancol S. A. S.	COLOMBIA	L01FG01

Fuente: Elaborada por los autores con base en BD del Invima

Tras revisar las razones de la negación de autorización de comercialización para estos productos, es posible afirmar que las solicitudes son estudiadas de manera detallada por la entidad competente, puesto que es difícil establecer un patrón único de respuesta y se denota que cada proceso fue estudiado cuidadosamente.

Como justificación para el rechazo en la solicitud de registro sanitario, se identifica en algunos casos la falta de certificado vigente en buenas prácticas de manufactura, requisito indispensable para la fabricación de medicamentos de uso humano.

Adicionalmente, otros motivos por los que se justifica el rechazo en la solicitud de registro sanitario es la falta de información para la evaluación técnica, de calidad y estabilidad, la cual no fue compartida oportunamente por los laboratorios fabricantes.

A partir de lo anterior se puede afirmar que los motivos de negación en la solicitud de registro sanitario por parte del Invima se encuentran justificados dentro de las funciones que cumple el Instituto en cuanto a la vigilancia de eficacia, seguridad y calidad de los productos farmacéuticos.

A continuación, se aborda cada uno de los expedientes de productos negados. Así, para los productos ABXEDA (principio activo bevacizumab) se encuentra similitud de argumentos de negación:

1. No se evidencia plan de gestión de riesgos ajustado a los requerimientos solicitados por el Invima.
2. Las características del programa de seguimiento a pacientes no garantizan una adecuada recolección de datos para que se pueda realizar una revisión robusta de la seguridad post comercialización del producto.
3. Al ser este plan de gestión de riesgos un componente esencial para la vigilancia y efectividad en la etapa de comercialización, tiene que ser robusto para el medicamento debido a los riesgos potenciales que tiene.
4. A pesar de haber sido aprobada la evaluación farmacológica del producto, el solicitante no ajustó las recomendaciones dadas por el SEMINNIB.

Para el caso del Pentaglobin (principio activo de inmunoglobulina humana) las razones de negación concluyen en:

1. El establecimiento solicitante no contaba para el momento de la solicitud con el certificado de buenas prácticas de manufactura vigente que le autorice la manufactura de sustancias activas, por lo tanto, no se encontraba autorizado para la manufactura de sustancias activas mediante procesos biológicos.
2. Dentro del proceso de unificación de registro sanitario para las presentaciones, el solicitante al requerimiento del Invima adjunta los artes de material de envase y empaque que no corresponden al producto Pentaglobin 100Ml. Por otro lado, el inserto unificado para las cajas de cartón con un vial por 100ml, 50ml y 10ml, se evidencia que el allegado es totalmente diferente al estudiado, aprobado y allegado al presentado el 25 de abril de 2018 con radicado 20181080340.
3. Para temas de los IUM (Identificador Único de Medicamentos) solicitados por el Invima para cada presentación comercial, el usuario allega las solicitudes con números 41969, 41970, 41971, las cuales fueron evaluadas y negadas por el área encargada. A raíz de ello, la oficina encargada informa al interesado qué proceso debe seguir, sin embargo, el interesado nunca cumplió con lo solicitado por el Invima, como consecuencia las presentaciones comerciales no cuentan con su IUM respectivo.

El caso de Redditux (principio activo rituximab) las razones de negación fueron:

1. Falencias técnicas no resueltas en su totalidad en los términos de la información de la calidad relacionada con la evaluación de similitud analítica y estructural.
2. El solicitante no respondió satisfactoriamente a los requerimientos asociados a la calidad y demostración de similitud analítica. (primer paso para confirmar la similitud de un producto biológico).

Finalmente, para el caso del Mononine (principio activo factor IX de coagulación) las razones de negación fueron:

1. Imposibilidad de avalar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura para el fabricante solicitado por el vencimiento del certificado.
2. En el Auto No. 2019011667 del 23 de septiembre de 2019, el Instituto requirió al interesado información acerca de los dispositivos acompañantes del producto, Mix2vial y kit de administración compuesto de 1 jeringa de 10ml desechable, 1 equipo de venopunción, 2 hisopos de alcohol, 1 apósito no estéril. Al respecto se indica que el interesado allegó el certificado de no obligatoriedad de registro sanitario para el Mix2vial, donde no describe el presente dispositivo como parte del producto.
3. Con respecto a los dispositivos que hacen parte del kit de administración del medicamento, el interesado no aportó información técnica que permita concluir acerca de las características de calidad y que permitan facilitar las actividades de inspección, vigilancia y control, en caso de ser requerido. Por lo anterior, se desconocen claramente las características, materiales, especificaciones y controles de calidad de los dispositivos que harían parte integral del medicamento y que serían utilizados para la reconstitución y administración intravenosa del producto.
4. En el Auto No. 2019011667 del 23 de septiembre de 2019, se requirió al interesado ajustar los artes e inserto excluyendo el kit de la presentación del producto, sin embargo, los artes e inserto allegados mantienen la información del kit de administración con la mención a los dispositivos que lo componen, de los cuales no se aportó la información técnica suficiente para su aprobación, como se mencionó anteriormente. El Instituto solicitó

incluir en los artes de material de empaque el ítem de posología, conforme lo establece el parágrafo 1° del Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, ante lo cual el interesado no dio respuesta satisfactoria, por cuanto no aportó los artes de empaque del producto con la inclusión del ítem de posología, limitándose a mencionar que se realizaría mediante Inkjet, pero no la ubicación ni el texto de la leyenda.

5. No constituye evidencia que soporte las condiciones de uso en dilución declaradas en los artes. Adicionalmente, no se menciona en qué momento de la vida útil del producto se realizó el estudio, razón por la cual se desconoce si el estudio cubre toda la vida útil propuesta. Por otro lado, se recuerda que para Colombia los estudios de estabilidad a temperatura ambiente deben realizarse bajo las condiciones de zona climática IV, a temperatura $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\%\pm 5\%$, de acuerdo con la normatividad vigente y los lineamientos de la OMS e ICH.

3.4. Conclusiones sobre la aplicación del Decreto 1782 por parte del Invima

Para los casos de las rutas de presentación de información para evaluación farmacológica, se advierte que no siempre la norma termina con la aplicación esperada. Si bien es cierto que se dan alternativas más “abreviadas” para facilitar y hacer el trabajo más rápido para favorecer a los solicitantes, se aprecia que estas rutas abreviadas tienen más solemnidades que la ruta de expediente completo, que se presume que es mucho más larga y engorrosa al tener que realizar los solicitantes sus propios estudios preclínicos in vivo y/o in vitro, además de ensayos clínicos del medicamento biológico.

De todos los casos aprobados examinados para el estudio, se puede percibir que la aprobación de registro en Colombia a medicamentos biológicos lleva un tiempo superior al de la vigencia del Decreto 1782, puesto que, de los 145 registros sanitarios otorgados entre 2014 y 2021, 85 son renovaciones de un registro sanitario previo. Puntualmente hay 57 renovaciones por primera vez, 21 renovaciones por segunda vez, 5 renovaciones por tercera vez y 2 renovaciones por cuarta vez.

El mercado de productos biológicos aprobados mediante el decreto analizado es principalmente importado, no se evidencia participación nacional en la producción de estos medicamentos. Esto puede deberse a que la inversión y requerimientos necesarios para la fabricación de productos biológicos y biotecnológicos, en cuanto a equipos, tecnologías, instalaciones, y otros sistemas de

apoyo, son significativamente mayores en comparación a los medicamentos de síntesis química.

En cuanto a los medicamentos competidores, se puede afirmar que las rutas de comparabilidad y comparabilidad abreviada son mecanismos que permiten la entrada al mercado de medicamentos que no son nuevos, no se encuentran protegidos por patente y han sido autorizados por otras autoridades sanitarias referenciadas en el Decreto 1782 de 2014. Por lo que son herramientas que permiten agilizar el proceso de solicitud de registro sanitario.

Independientemente de esto, las rutas por las que los solicitantes deciden tramitar el registro sanitario, no son indicativos de menor rigurosidad en cuanto al análisis de seguridad, eficacia y calidad que realiza el Invima.

En el capítulo que sigue se ahonda un poco más sobre la presencia de competencia en el mercado de medicamentos biológicos.

4. Aspectos Económicos de la Implementación del Decreto 1782

En este cuarto capítulo del informe se presentan los resultados del análisis del mercado de medicamentos biológicos definidos tal como se estableció en la sección 3.1. del presente informe.

4.1. Metodología para el análisis del mercado de medicamentos biológicos

El análisis se basó en la información recopilada por el SISMED, la cual ha sido sometida a la sistematización de datos realizada por la empresa Med-Informática. Por tanto, esta es la fuente de las tablas y figuras que se presentan a continuación, construidas a partir de dicha información que fue procesada en bases de datos y cuadros maestros construidos por el equipo de investigación para el estudio.

Las cifras que se muestran corresponden a las ventas primarias (al sistema de salud) de los laboratorios farmacéuticos, tanto en la cantidad de unidades (diversas presentaciones y formas farmacéuticas) como en valores totales de ventas de esas cantidades.

Es necesario advertir que todas las magnitudes dinerarias se muestran en pesos de 2015 para descartar el efecto de la inflación sobre los precios de venta y así poder comparar su evolución real en el tiempo. En el anexo B se incluye una nota técnica sobre el tratamiento dado a esta información¹².

En la sección que sigue se hace una descripción del comportamiento global y por grupos terapéuticos del mercado colombiano de medicamentos biológicos durante el periodo 2014-2021.

En la tercera sección se examina el nivel de competencia en el mercado de biológicos para el mismo periodo.

¹² Es de observar que en principio se había considerado efectuar, para los aspectos económicos de este estudio, una comparación de precios de algunos medicamentos biológicos importantes por su peso en el gasto sobre el sistema de salud colombiano con respecto a los precios de esos mismos medicamentos en dos países vecinos, Brasil y Ecuador. Finalmente, no se pudo contar con los contactos pertinentes de laboratorios de esos países con los cuales ASINFAR tuviese alguna relación.

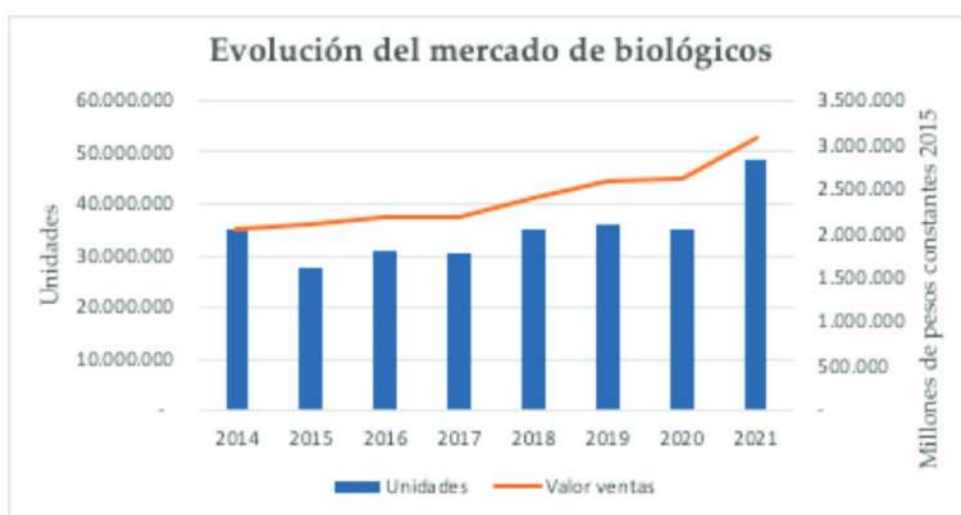
En la sección cuarta se revisa este mercado para algunos grupos de interés caracterizados por sus grandes volúmenes de ventas. Finalmente, en la quinta sección se avanzan algunas conclusiones.

4.2. Comportamiento del mercado de productos biológicos entre los años 2014-2021

Durante los primeros ocho años de vigencia del decreto sobre registro de medicamentos biológicos, el valor de mercado de estos productos ha crecido de manera continua (55 %), así como el número de unidades vendidas (39 %), si bien estas últimas lo han hecho en forma oscilante (Figura 3).

Figura 3

Evolución del mercado de biológicos (unidades y valores)



De esta manera, el valor por unidad¹³ resultante de dividir los valores totales entre el número de unidades reportadas como vendidas por los laboratorios muestra también una tendencia ascendente, aunque con un ligero descenso en el último año (Figura 4).

Desagregadas las ventas totales de productos biológicos por grupo terapéutico, es de interés observar cómo los medicamentos antineoplásicos (Grupo L) se llevan el 40 % del valor de ventas, que junto con aquellos del grupo sangre y

¹³ Que no se puede asimilar a "precio" unitario, por cuanto aquí se incluyen entidades bastante heterogéneas resultantes de la información suministrada por los laboratorios al SISMED en donde las "unidades vendidas" corresponden a la multiplicidad de presentaciones, formas farmacéuticas, concentraciones. Por lo tanto, el dato de "valor promedio o unitario" constituye tan solo una aproximación gruesa al comportamiento de los precios en el mercado.

Figura 4

Evolución del valor unitario del mercado de biológicos, 2014-2021 (Millones de pesos constantes de 2015)



órganos hematopoyéticos (Grupo B), más los del sistema digestivo y metabólico abarcan el 80,6 % del valor total del mercado. Visto por unidades vendidas, no obstante, los antineoplásicos disminuyen altamente su peso relativo, mientras la mayor parte del mercado se lo lleva el grupo de sangre y órganos hematopoyéticos, seguido por los del sistema digestivo y metabólico (Grupo A). Sumados estos dos últimos, las unidades vendidas abarcan casi la totalidad del número de unidades vendidas en todo el periodo (95,1 %), como se muestra en la Tabla 6.

El hecho de que los biológicos antineoplásicos tengan la mayor participación en valor de ventas y tan escasa participación en unidades indica el alto valor por unidad de este tipo de medicamentos. Pero el valor por unidad vendida más alto se presenta en el grupo de órganos de los sentidos (Grupo S) (1,493 millones de pesos), seguido por el de antineoplásicos (1,208 millones) (Grupo L) y de sistema cardiovascular (0,865 millones de pesos) (Grupo C).

Ahora bien, la evolución por año del número de unidades vendidas en los grupos de mayores ventas durante el periodo en estudio muestra un comportamiento creciente, a excepción del grupo sangre y órganos hematopoyéticos que decae en los últimos tres años a partir de una cantidad bastante alta en 2014 (Tabla 7).

El comportamiento al alza en el caso de los antineoplásicos en la anterior tabla puede deberse al posible hecho de que se estén reemplazando terapias

tradicionales por otras basadas en medicamentos biológicos, debido en parte a fenómenos de desabastecimiento como lo muestran los trabajos de González, A. (2019) y de Aguilar, A. y Linares, Y. (2019) para medicamentos oncológicos.

En el mismo sentido creciente, el Grupo A puede obedecer a una mayor medicación de personas, a pesar de que la prevalencia de la enfermedad permanece constante, como puede ser en el caso de los antidiabéticos.

La Tabla 8 muestra una evolución creciente de ventas en valores durante el periodo para todos los grupos terapéuticos dominantes.

Tabla 6

Composición porcentual por grupos terapéuticos (ATC) en el periodo – Unidades y valores

Grupo	Total valor de ventas	Total unidades	Valor unitario
L	39,8%	2,3%	1,208
B	22,6%	56,3%	0,028
A	18,2%	38,8%	0,032
J	4,6%	0,6%	0,560
H	4,1%	0,8%	0,356
M	3%	0,5%	0,451
R	2,8%	0,3%	0,707
S	2,7%	0,1%	1,493
D	1,2%	0,2%	0,438
C	0,5%	0,0%	0,865
G	0,4%	0,1%	0,164
V	0,1%	0,0%	0,325
Total	100%	100%	0,069

Al desagregar a nivel 4 de ATC las ventas por unidades durante todo el periodo, cinco grupos acaparan el 86,7 % del total de unidades de medicamentos biológicos vendidos (Tabla 9).

Tabla 7

Comportamiento anual por grupos terapéuticos (ATC) – Unidades

Grupo	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
L	698,109	648,310	690,545	719,835	804,730	864,838	898,630	1.005,411
B	26.568.742	19.115.041	20.175.041	17.852.983	20.172.011	18.519.323	16.657.619	18.004.793
A	7.005.709	7.365.394	9.034.632	10.982.666	13.095.946	15.663.897	16.432.626	28.616.740
S	40.058	36.724	37.258	31.143	43.078	57.926	40.428	58.940

Tabla 8

Comportamiento anual por grupos terapéuticos (ATC) – Valores

Grupo	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
L	818.946	799.334	859.840	879.624	953.601	1.039.702	1.116.431	1.181.636
B	552.441	542.441	524.074	512.199	545.240	524.690	516.713	614.785
A	250.455	315.796	345.293	360.768	451.983	507.311	507.785	755.303
S	70.065	68.102	59.037	43.533	64.085	76.222	60.310	74.606

Tabla 9

Unidades vendidas por principales grupos terapéuticos a nivel 4 de ATC

Grupo	Total unidades	Participación en el mercado
B01AB Heparinas	89.366.035	32,0%
A10AE Insulinas y análogos de acción prolongada	62.916.597	22,6%
B02BD Factores de la coagulación	45.500.081	16,3%
A10AB Insulinas y análogos de acción rápida	25.410.257	9,1%
B03XA Otros preparados antianémicos	18.809.109	6,7%
TOTAL	242.002.079	86,7%

En el caso del grupo de heparinas habría que señalar que esta información corresponde principalmente a enoxaparina. Ahora bien, es notable que al agrupar las insulinas estas pasan al segundo lugar en unidades vendidas. Pero cuando se examinan las ventas en valores para todo el periodo, se observa una mayor dispersión, al punto de que los primeros cinco grupos llegan al 39,0 % de las ventas totales (Tabla 10), y el resto se reparte entre los demás 59 grupos ATC.

Tabla 10

Valores vendidos por principales grupos terapéuticos a nivel 4 de ATC

Grupo	Total ventas	Participación en el mercado
B02BD Factores de la coagulación	2.410.084	12,6%
L04AB Inhibidores del factor de necrosis tumoral	1.778.320	9,3%
A10AE Insulinas y análogos de acción prolongada	1.256.596	6,6%
B01AB Heparinas	1.088.151	9,1%
L01F Anticuerpos monoclonales	929.097	4,8%
TOTAL	7.471.248	39,0%

4.2.1. Nivel de competencia en el mercado de biológicos

Al año 2021 el 62,5 % de los principios activos no presentaban ningún tipo de competencia en el mercado de medicamentos biológicos (Tabla 11).

Tabla 11

Cantidad y composición porcentual de principios activos por tipo de competencia, 2021

Tipo	Cantidad Principios Activos	Porcentaje
Sin competencia	95	62,5%
Con competencia	57	37,5%
TOTAL	152	100,0%

De los medicamentos que se constituyeron como competencia en ese mismo año, el mayor porcentaje (55,0 %) de productos correspondía a marcas competidoras, mientras que los genéricos genuinos tan solo representaban el 6,0 % (Tabla 12).

Tabla 12

Cantidad de productos y distribución porcentual por tipo de competencia

Tipo ¹⁴	Cantidad Productos	Participación
Marca pionera (MP)	296	39%
Marca competidora (MC)	412	55%
Genéricos Genuinos (GG)	45	6%
TOTAL	753	100,0%

Al examinar la composición porcentual del mercado de medicamentos biológicos durante el periodo en estudio, es claro que las marcas pioneras y las marcas competidoras abarcan casi la totalidad del mercado en valor, dejando a los genéricos genuinos un escaso 1,0 %. Por unidades estos últimos alcanzan a un 8,0 % (Tabla 13)¹⁵.

Tabla 13

Distribución porcentual del mercado por tipo de competidor, en valor y unidades

Tipo	Total de ventas en valor	Total de ventas en unidades
MP	73%	45%
MC	26%	47%
GG	1%	8%
TOTAL	100%	100%

¹⁴ Marca pionera (MP) corresponde al “nombre de fantasía” que es asignado por el laboratorio que desarrolló el medicamento para ingresar al mercado e iniciar su comercialización. Marca competidora (MC) corresponde al “nombre de fantasía” que asigna un laboratorio competidor a un medicamento para su comercialización cuando ya no está protegido por patente (o protección de datos de prueba si existió). Genérico genuino (GG) corresponde a la comercialización de un medicamento con su denominación común internacional (DCI), sin adiciones diferenciadoras del laboratorio que lo ofrece cuando sus principios activos ya no están protegidos por patente (o protección de datos de prueba, si existió).

¹⁵ En el anexo D se detalla el número de productos competidores por principio activo.

Cuando se desagregan por grupos terapéuticos las ventas del periodo en unidades y valores, según tipo de competencia, se observa más claramente cómo los genéricos genuinos tan solo aparecen en cuatro grupos ATC de los trece de la clasificación. A su vez, los competidores de marca aparecen en todos los grupos y son dominantes en los de sangre, aparato genitourinario y varios. Las marcas pioneras dominan el mercado de anticancerígenos, sistema respiratorio y órganos de los sentidos. Todo ello en el valor de las ventas, porque en cantidad de unidades vendidas, si bien la distribución es parecida, se presentan algunas variaciones (Tabla 14)¹⁶.

Al desagregar el comportamiento anual de las ventas por unidades durante el periodo, se destaca el crecimiento de los genéricos genuinos y una disminución de los competidores de marca que jalona una caída en el total del mercado de productos biológicos competidores (Tabla 15).

Esta misma desagregación, pero con respecto al valor de las ventas, muestra el mismo crecimiento importante de los genéricos genuinos al final del periodo y la caída de los competidores de marca que jalona la caída en el valor total de mercado de productos biológicos competidores (Tabla 16).

Los primeros veinte laboratorios en volumen de ventas durante todo el periodo abarcan el 84,7 % del mercado total de medicamentos biológicos, entre los cuales se destacan Roche, Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Pfizer, Baxalta y Genzyme, que alcanzan a cubrir la mitad del mercado (Tabla 17).

4.2.2. Protección por Decreto 2085 a medicamentos biológicos 2014-2021

La introducción de medicamentos biológicos al mercado farmacéutico colombiano ha gozado de la protección a los datos de prueba establecida por el Decreto 2085 de 2002 a solicitud de los laboratorios titulares como un instrumento adicional de reserva de mercado que brinda la exclusividad en virtud del monopolio de propiedad intelectual.

La Tabla 18a muestra que la evolución de la protección durante el periodo de análisis ha venido en ascenso a medida que nuevos productos son introducidos en el mercado y su uso se intensifica, lo que se refleja en la cantidad de unidades vendidas. De manera consistente, el valor total de ventas (a precios constantes de 2015) refleja ese crecimiento sostenido.

¹⁶ En el anexo E se detallan las ventas de genéricos genuinos.

Tabla 14

Composición porcentual de ventas por marca y genéricos por grupos terapéuticos (ATC) en el periodo – Unidades y valores

Grupo	Categoría	Total ventas	Total unidades
A	MC	45,48 %	45,74 %
	MP	54,52 %	54,26 %
B	GG	3,09 %	14,77 %
	MC	90,09 %	85,03 %
	MP	6,82 %	0,20 %
C	MC	52,44 %	95,50 %
	MP	47,56 %	4,50 %
D	MC	57,11 %	92,03 %
	MP	42,89 %	7,97 %
G	MC	100,00 %	100,00 %
H	MC	64,11 %	80,61 %
	MP	35,89 %	19,39 %
J	GG	1,49 %	7,15 %
	MC	63,13 %	79,19 %
	MP	35,38 %	13,66 %
L	GG	0,07 %	5,00 %
	MC	16,46 %	27,84 %
	MP	83,47 %	67,16 %
M	MC	71,30 %	73,13 %
	MP	28,70 %	26,87 %
N	GG	22,34 %	67,05 %
	MC	77,66 %	32,95 %
R	MC	13,24 %	29,38 %
	MP	86,76 %	6,50 %
S	MC	0,18 %	70,62 %
	MP	99,82 %	93,50 %
V	MC	97,27 %	99,80 %
	MP	2,73 %	0,20 %

Tabla 15

Volumen anual de unidades vendidas por tipo de competidor

Competidor	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
GG	1.750.104	2.267.090	2.834.449	2.530.265	2.674.097	3.007.034	3.297.011	5.164.606
MC	25.904.156	16.571.642	17.004.752	14.771.895	17.005.915	14.898.986	11.440.241	13.617.606
Total Competidores	27.654.260	18.838.732	19.839.201	17.302.160	19.680.012	17.906.020	14.737.252	18.782.212

Tabla 16*Valor anual de ventas por tipo de competidor (millones de pesos de 2015)*

Competidor	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
GG	22.580	30.345	33.327	20.862	22.901	21.877	26.650	51.651
MC	630.075	637.700	650.878	630.070	667.198	623.654	550.039	589.557
Total Competidores	654.655	668.045	684.206	650.932	690.099	645.531	576.689	641.208

Tabla 17*Valor anual de ventas por tipo de competidor (millones de pesos de 2015)*

Laboratorio	Porcentaje de ventas	Porcentaje acumulado
ROCHE	16,24 %	
SANOFL_AVENTIS	10,77 %	
NOVO_NORDISK	7,25 %	
PFIZER	6,28 %	
BAXALTA	4,81 %	
GENZYME	4,26 %	49,61 %
BRISTOL_MYERS_SQUIBB	3,77 %	
NOVARTIS	3,64 %	
ABBVIE	3,59 %	
JANSSEN	3,57 %	
AMGEN	3,36 %	
ELI_LILLY	2,49 %	
BIOPAS	2,45 %	
BAYER_PHARMA	2,35 %	
BAXTER	2,01 %	
MERCK	1,76 %	
MERCK&CO_FROSST	1,74 %	
AMAREY_NOVAMEDICAL	1,64 %	
PROCAPS	1,41 %	
ALLERGAN	1,26 %	84,66 %

Tabla 18a

Ventas de productos biológicos protegidos por Decreto 2085 en unidades y en valores constantes de 2015

Año	Unidades	Valor ventas	Valor promedio
2014	503.061	580.696	1,15
2015	648.072	673.286	1,04
2016	798.250	788.770	0,99
2017	894.008	834.935	0,93
2018	1.140.189	977.274	0,86
2019	1.747.828	1.179.604	0,67
2020	1.974.383	1.292.978	0,65
2021	2.597.434	1.513.753	0,58
TOTALES	10.303.225	7.841.296	0,76

Sin embargo, el crecimiento en el total de unidades vendidas ha sido más pronunciado 0,58 que el de su valor, por lo que el valor promedio evidenció una disminución en el periodo. La diferencia entre las dos tendencias se puede notar más claramente en la Figura 5a.

El número de productos protegidos que registran ventas en el periodo fue de 58, de los cuales 52 no tenían competencia en el mercado, mientras que 6 ingresaron como competencia directa a medida que vencían los periodos de protección.

Por su parte, los medicamentos biológicos comercializados que no gozaban de protección durante el periodo mostraron un comportamiento oscilante tanto en cantidad de unidades como en valores totales vendidos (Tabla 18b).

En este caso, la oscilación en el valor de las ventas totales fue más pronunciada que la del número de unidades vendidas, por lo que el valor promedio fue más bien constante durante el periodo. La diferencia entre las dos tendencias se puede notar más claramente en la Figura 5b.

Figura 5a

Evolución de las Ventas de productos biológicos protegidos por Decreto 2085 en unidades y en valores constantes de 2015



Figura 5b

Evolución de las Ventas de productos biológicos no protegidos por Decreto 2085 en unidades y en valores constantes de 2015



Tabla 18b

Ventas de productos biológicos no protegidos por Decreto 2085 en unidades y en valores constantes de 2015

Año	Unidades	Valor ventas	Valor promedio
2014	34.558.425	1.456.959	0,04
2015	27.277.003	1.421.936	0,05
2016	29.966.948	1.391.717	0,05
2017	29.510.352	1.349.547	0,05
2018	33.880.021	1.434.743	0,04
2019	34.338.580	1.418.913	0,04
2020	32.934.259	1.317.968	0,04
2021	46.127.516	1.564.959	0,03
TOTALES	268.593.104	11.356.742	0,04

El número de productos no protegidos que registraron ventas en el periodo fue de 94, de los cuales 43 no tenían competencia en el mercado, mientras que 51 sí tuvieron competencia directa.

4.2.3. El mercado de medicamentos biológicos para algunos grupos de interés

Por su gran participación en el volumen de ventas totales de medicamentos biológicos durante el periodo en estudio, a continuación, se analizarán siete grupos de interés cuya conformación surgió de la categorización de grandes grupos de medicamentos biológicos de acuerdo con el Decreto 1782 y haciendo una revisión general de todos los principios activos considerados, como se describe en el Anexo A.

La tabla 19 muestra los siete grupos caracterizados, que en conjunto equivalen al 73 % del valor de las ventas totales y al 75 % de las unidades vendidas de medicamentos biológicos durante todo el período 2014-2021.

Tabla 19

Participación de los grupos de interés en las ventas totales de medicamentos biológicos 2014-2021

Grupo	Valores	Unidades
Anticuerpos monoclonales	37,4 %	1,9 %
Insulinas	9,0 %	32,4 %
Factores de coagulación	3,6 %	0,2 %
Proteínas de fusión	6,8 %	0,4 %
Hormonas	5,2 %	7,6 %
Heparinas	5,7 %	32,0 %
Enzimas	5,1 %	0,4 %
TOTAL	72%	74,9%

A continuación, se examina el comportamiento de ventas para cada uno de esos grupos.

4.2.3.1. Anticuerpos monoclonales

El grupo de los medicamentos denominados MAB por su sigla en inglés, muestra un crecimiento en sus ventas durante todo el periodo tanto en número de unidades como en valor (Tabla 20).

Sin embargo, el ritmo de crecimiento de las unidades vendidas es mayor al del valor de las ventas, por lo que el valor por unidad evidencia una tendencia decreciente a lo largo del periodo (Figura 6).

Veinte principios activos de este grupo MAB abarcan más del 83 % de las ventas totales del grupo durante los ocho años que contempla el estudio tanto en valores como en unidades. Tan solo los cinco primeros participan con más del 37 % de las mismas¹⁷ (Tabla 21).

Es de resaltar que el principio activo pembrolizumab logra alcanzar el quinto

¹⁷ Habría que tener en cuenta, no obstante, que hay productos que llevan más tiempo en el mercado (Adalimumab, por ej.) comparado con otros de reciente introducción (Pembrolizumab, por ej.).

Tabla 20*Ventas anuales de MAB por unidades y valores*

Año	Unidades	Valor ventas
2014	431.847	621.485
2015	464.718	674.635
2016	531.174	750.791
2017	557.954	782.894
2018	640.586	883.916
2019	772.964	1.043.151
2020	806.116	1.144.748
2021	979.430	1.265.571

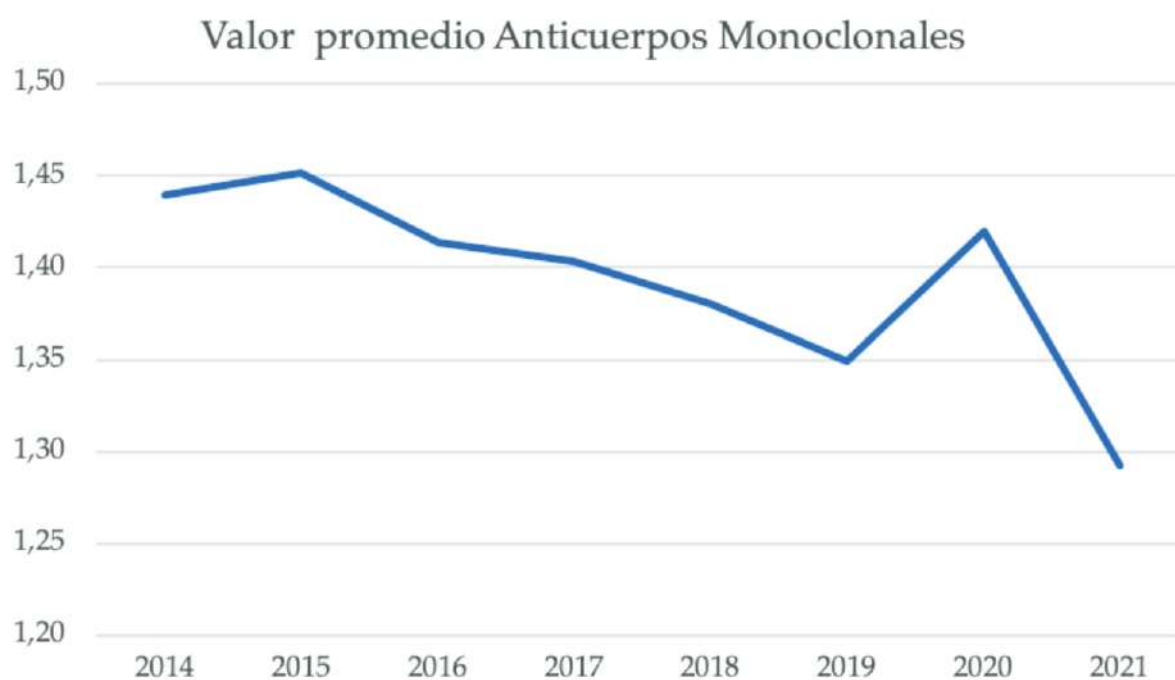
Figura 6*Valor unitario Anticuerpos monoclonales (Millones de pesos constantes de 2015)*

Tabla 21

Participación porcentual de los doce primeros principios activos en las Ventas totales de MAB por unidades y valores en el periodo 2014-2021

Principio activo	Participación total en ventas	Participación en total de unidades
Trastuzumab	13 %	5 %
Bevacizumab	11 %	22 %
Rituximab	10 %	7 %
Adalimumab	7 %	7 %
Pembrolizumab	5 %	1 %
Certolizumab pegol	4 %	3 %
Palivizumab	4 %	4 %
Omalizumab	4 %	8 %
Nivolumab	4 %	2 %
Ranibizumab	3 %	3 %
Tocilizumab	3 %	8 %
Golimumab	3 %	2 %
TOTAL	71%	72 %

puesto en estas escalas para todo el periodo, pero mostrando reporte de ventas tan solo desde 2017, es decir, en cinco años de presencia en el mercado. Con el hecho de que para el 2021 es el de mayores ventas en valor y cubre el 9,5 % del mercado total de anticuerpos monoclonales (Figura 7).

No sobra señalar que de este principio activo solo existe un producto comercializado: Keytruda 100 mg. de laboratorios Merck. Muestra un 37,5 % de participación en valor total de ventas y 1,9 % en total de unidades.

El bevacizumab, que ocupa el segundo lugar, ingresó al mercado oncológico. Con posterioridad aumentó su uso en degeneración macular por edad, lo que llevó a ampliar sus ventas.

4.2.3.2. Insulinas

El agrupamiento de insulinas presenta un 9,0 % de participación en el valor total de ventas y 34,0 % en total de las unidades vendidas de biológicos, con una evolución creciente en el tiempo, como se observa en la Figura 8.

Figura 7

Ventas de pembrolizumab en unidades y valores, 2014-2021

**Figura 8**

Ventas de insulinas en unidades y valores, 2014-2021



Tabla 22

Top 5 de principios activos por valor de ventas en 2021. Grupo de anticuerpos monoclonales

Principio activo	2021
Pembrolizumab	120.430
Bevacizumab	94.515
Nivolumab	89.114
Pertuzumab	56.974
Rituximab	54.794

Al examinar las ventas desagregadas, es claro que la Insulina glargina domina en este grupo con casi las dos terceras partes de las unidades vendidas, junto con la Insulina glulisina que cubre una cuarta parte para el periodo en estudio (Figura 9).

La composición porcentual de las ventas en valores se muestra en la Figura 10.

Figura 9

Distribución porcentual de las ventas de insulinas en unidades, 2014-2021

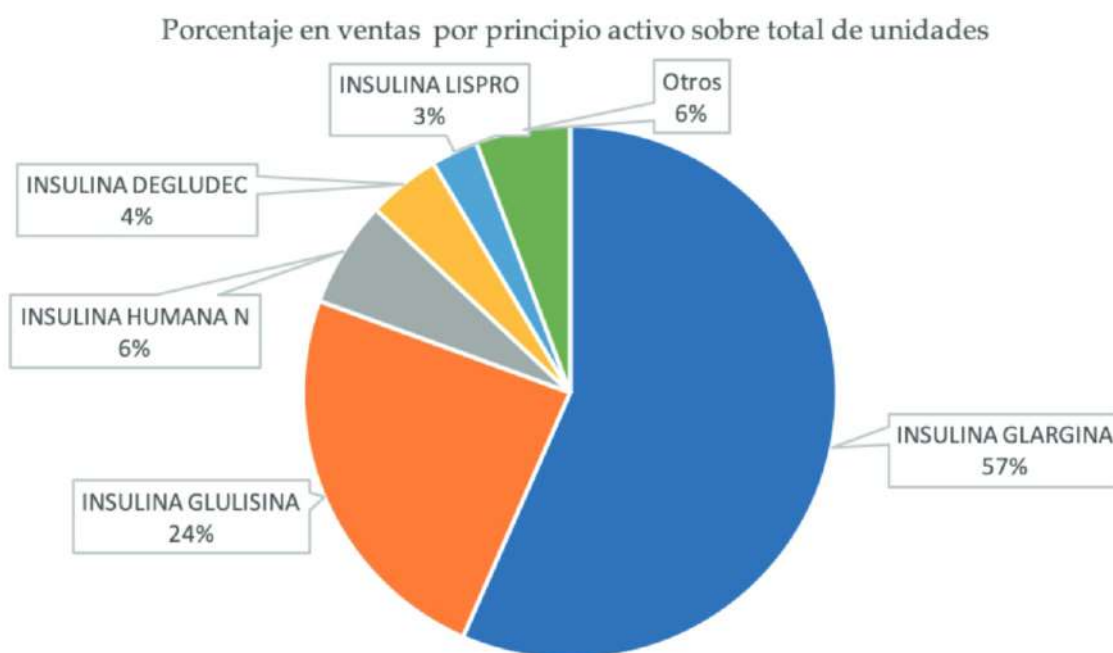
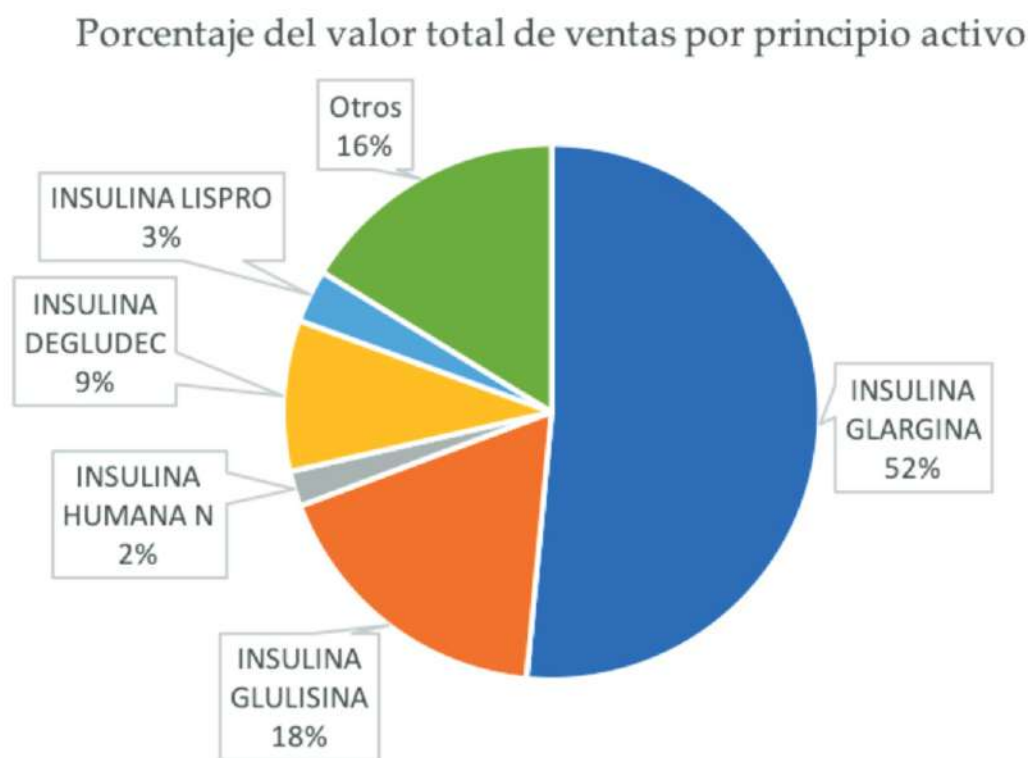


Figura 10

Distribución porcentual de las ventas de insulinas en unidades, 2014-2021



Sanofi Aventis es el laboratorio que domina el mercado de insulinas con un 68,8 % del total de ventas en valor y un 80,3 % del total de unidades, seguido de Novo Nordisk con 23,5 % y 7,48 %, respectivamente (Tabla 23 página 58).

Por lo anterior, pareciera estar presentándose un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes, mostrando que de las insulinas antiguas se llegó a su cuasi eliminación del esquema terapéutico y se fue hacia estas nuevas.

4.2.3.3. Factores de coagulación

Este grupo tiene un 9,0 % de participación en el valor total de ventas y el 16,9 % en total unidades de biológicos. Durante el periodo de análisis la venta de los medicamentos que conforman este grupo mostró una tendencia creciente en la cantidad de unidades vendidas y los valores totales de venta tuvieron una tendencia ligeramente declinante, lo que refleja un ligero descenso en los valores unitarios (Figura 11).

Tabla 23

Ventas totales de insulinas por laboratorio en el periodo 2014-2021. Millones de pesos 2015

Laboratorio	Total ventas	Total de unidades
SANOFI_AVENTIS	1.184.287	72.614.671
NOVO_NORDISK	404.544	6.764.642
SCANDINAVIA_PHARMA	28.033	5.719.632
ELI_LILLY	88.314	3.846.968
PISA	5.234	1.011.226
SICMAFARMA	9.193	337.833
ELIXYM_BIOPHARMA	1.052	106.079
WINTHROP	16	958
BCN_MEDICAL	3	423
FOCUS	2	166

Figura 11

Volumen de ventas del grupo factores de coagulación en unidades y valores, 2014-2021



Las anteriores tendencias se mantienen para los cuatro factores de coagulación que conforman este grupo, a excepción del factor de coagulación IX-II-X asociados y del factor de coagulación VII que muestran bajos volúmenes de ventas durante todo el periodo (Tabla 24).

Tabla 24

Volumen de ventas del grupo factores de coagulación – millones de pesos de 2015

Principio activo	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Factor de coagulación IX-II-X asociados	7.370	7.254	6.914	5.470	5.815	5.337	4.423	4.313
Factor de coagulación IX recombinante (nonacog alfa)	18.919	21.837	21.560	25.627	26.871	27.964	23.626	23.556
Factor de coagulación VII	1.544	888	648	456	507	479	638	791
Factor de coagulación VIIa recombinante (eptacog alfa activado)	50.955	58.793	58.106	49.090	69.675	66.827	43.595	44.074
Totales	78.788	89.043	87.229	80.643	102.867	100.607	72.282	72.734

4.2.3.4. Proteínas de fusión

El agrupamiento de proteínas de fusión muestra un 6,8 % de participación en valor total de ventas y 0,4 % en total unidades de biológicos. El mercado del grupo proteínas de fusión evidencia una tendencia permanente al alza durante el periodo de estudio con una pendiente más pronunciada en la cantidad de unidades vendidas que en los valores totales, lo que indica un descenso persistente en el valor total unitario vendido (Figura 12).

Desagregando por los principios que componen este grupo, se observa que el mayor volumen de ventas en valor corresponde a etanercept, mientras que belatacept evidencia el más bajo. El comportamiento destacable en las proteínas de fusión es la reducción progresiva de las ventas de etanercept y el aumento de aflibercept (Tabla 25).

Figura 12

Volumen de ventas del grupo proteínas de fusión en unidades y valores, 2014-2021



Tabla 25

Volumen de ventas del grupo proteínas de fusión – millones de pesos de 2015

Principio activo	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
ABATACEPT PARENTERAL	31.385	37.315	35.600	39.026	41.000	36.748	37.838	38.510
AFLIBERCEPT	19.769	26.190	29.455	23.009	39.400	47.457	41.237	50.256
BELATACEPT	1.884	2.519	3.069	3.135	3.645	6.042	6.690	6.596
ETANERCEPT	85.521	83.459	74.125	72.674	72.990	67.636	65.263	60.412
ROMIPLOSTIM	8.708	9.862	10.744	11.187	14.810	15.979	17.917	15.514
TOTALES	147.266	159.345	152.994	149.031	171.845	173.862	168.944	171.288

4.2.3.5. Heparinas

El agrupamiento de “heparinas” arroja un 5,2 % de participación en valor total de ventas y 28,7 % en total unidades de biológicos. El mercado del grupo heparinas evidencia una tendencia al alza durante el periodo de estudio con una pendiente permanente más sostenida en la cantidad de unidades vendidas, mientras los valores totales de ventas muestran un agudo crecimiento en los últimos tres años, lo que podría estar indicando un auge en la prescripción de estos medicamentos (Figura 13), en particular en el marco de la pandemia del COVID-19.

Figura 13

Volumen de ventas del grupo "heparinas" en unidades y valores, 2014



Los cuatro principios activos que conforman este grupo muestran el comportamiento representado en la Figura 14 y mostrado en la Tabla 26, en donde es claro el crecimiento exponencial de la enoxaparina durante los dos últimos años del periodo en el marco de la pandemia del COVID-19

Figura 14

Volumen de ventas de los principios activos del grupo "heparinas"

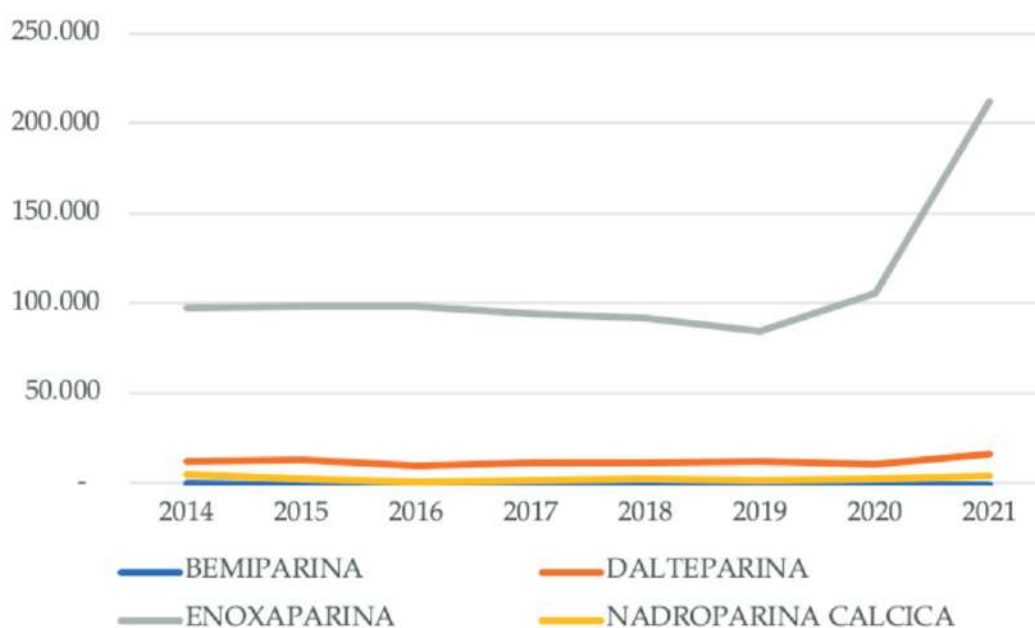


Tabla 26

Volumen de ventas de los principios activos del grupo heparinas – millones de pesos de 2015

Laboratorio	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
BEMIPARINA	24	-	-	-	-	-	-	-
DELTAPARINA	12.123	12.660	9.945	10.876	11.406	12.193	10.250	16.240
ENOXAPARINA	97.222	98.109	98.320	94.009	91.830	84.335	105.880	211.937
NADROPARINA CALCICA	4.511	2.695	948	1.721	2.726	1.901	2.322	3.709

El comportamiento de las ventas totales en valor durante los ocho años de estudio está definido por la evolución de las ventas del principio activo enoxaparina, que sigue un patrón muy similar. Además, el producto Clenox, del laboratorio Procaps contribuye al alza de las ventas totales durante los últimos tres años, mientras las ventas de Sanofi Aventis se reducen, aunque en 2021 duplican las del anterior año (Tabla 27).

Tabla 27

Volumen de ventas de Enoxaparina por laboratorio – millones de pesos de 2015

Laboratorio	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
SANOFI AVENTIS	62.844	59.899	54.078	51.954	43.847	39.382	54.988	101.400
PROCAPS	17.829	19.565	20.465	20.842	29.787	31.077	38.923	60.001
CHALVER	3.413	3.688	9.385	13.339	17.755	13.607	7.330	16.319
LAFRANCOL	10.374	13.430	13.367	7.672	206	80	93	48
OTROS	2.762	1.526	1.025	201	236	190	4.547	34.168

4.2.3.6. Hormonas

El agrupamiento de hormonas corresponde al 5,3 % de participación en valor total de ventas y 8,0 % en total unidades de biológicos durante el periodo. La Tabla 28 y la Figura 15 muestran la evolución de las ventas durante el periodo.

El mercado del grupo hormonas evidencia una tendencia a la baja durante el periodo de estudio. Los dos principales principios activos de la categoría de hormonas (teriparatida y somatropina) presentan fuertes caídas en sus valores de venta en los últimos años (Tabla 29).

Tabla 28

Volumen de ventas en valor y en unidades del grupo de hormonas – millones de pesos de 2015

Año	Unidades	Valor ventas
2014	3.332.044	123.270
2015	2.905.839	118.381
2016	3.087.420	140.596
2017	2.615.221	134.571
2018	2.908.668	141.364
2019	2.551.261	129.946
2020	2.268.596	114.726
2021	1.554.440	103.648

Figura 15

Volumen de ventas en unidades y valores de los principios activos del grupo hormonas



Tabla 29

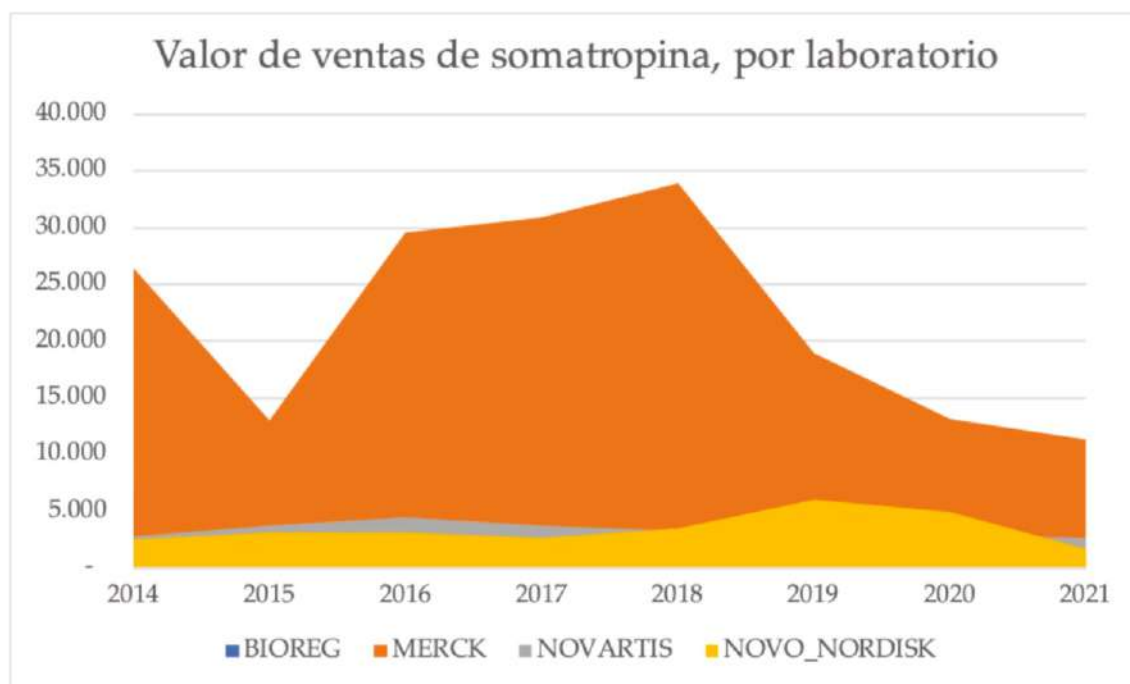
Volumen de ventas del grupo hormonas 2014 - 2021 – millones de pesos de 2015

Principio activo	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
TERIPARATIDA	27.651	34.626	40.046	40.867	41.773	43.948	33.045	27.383
SOMATROPINA*	64.504	52.315	63.986	62.156	61.773	50.726	39.586	30.245
OTROS	31.115	31.441	36.564	31.548	37.818	35.272	42.095	46.019

Por laboratorio se observa una clara dominancia de Merck en las ventas de somatropina, pero con una caída drástica en el total de ventas a partir de 2018 (Figura 16).

Figura 16

Valor de ventas de somatropina por laboratorio, 2014 - 2021. Millones de pesos de 2015



4.2.3.7. Enzimas

El agrupamiento de enzimas muestra un 1 % de participación en valor total de ventas y 0,4 % en total unidades de biológicos durante el periodo. El comportamiento de las ventas en unidades y valores fue irregular en el periodo, pero de todas formas con tendencia creciente en cuanto a valores, como se aprecia en la Tabla 30 y en la Figura 17.

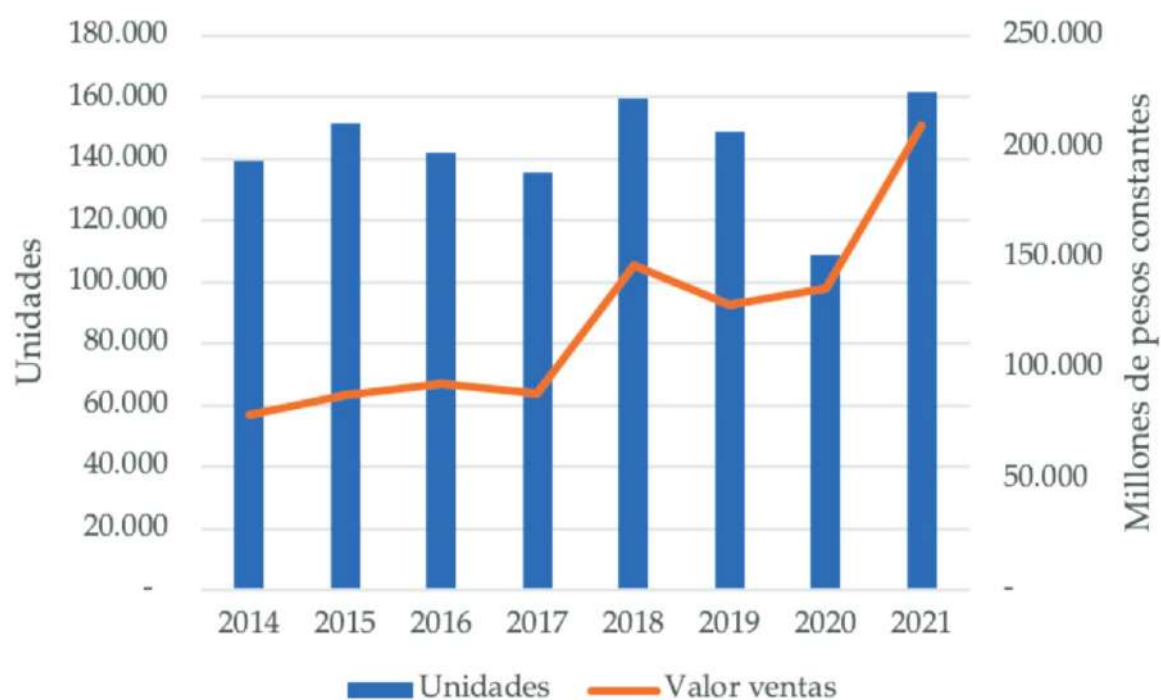
Tabla 30

Volumen de ventas en valor y en unidades del grupo de enzimas – millones de pesos de 2015 y unidades

Año	Unidades	Valor ventas
2014	139.450	79.409
2015	151.603	88.077
2016	142.157	93.492
2017	135.690	88.407
2018	159.719	146.659
2019	148.858	128.889
2020	108.936	136.082
2021	140.021	173.384

Figura 17

Volumen de ventas en unidades y valores de los principios activos del grupo enzimas

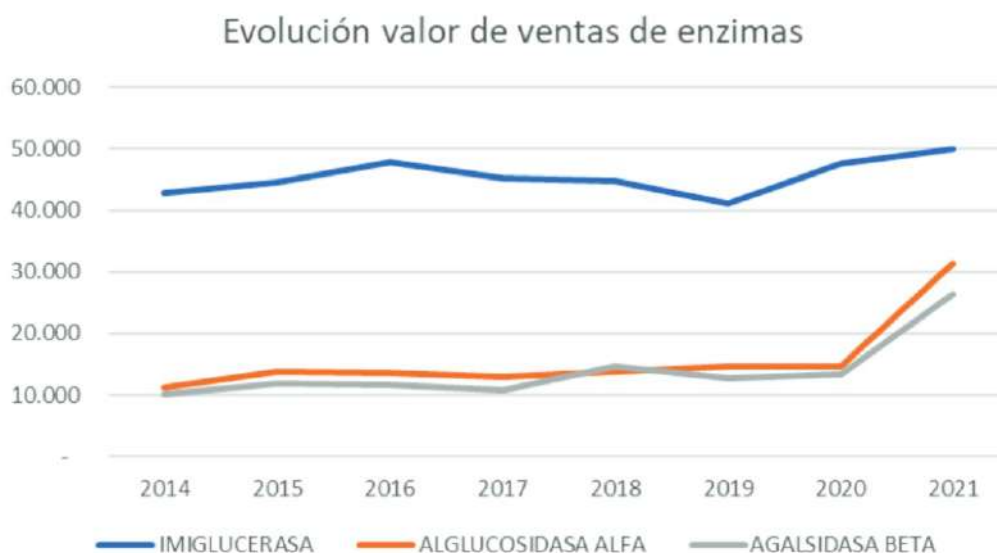


A

Los tres principios activos con mayor participación en la categoría de enzimas tienen un comportamiento estable en su valor de ventas hasta 2021 cuando hay un aumento considerable en todos ellos (Figura 18).

Figura 18

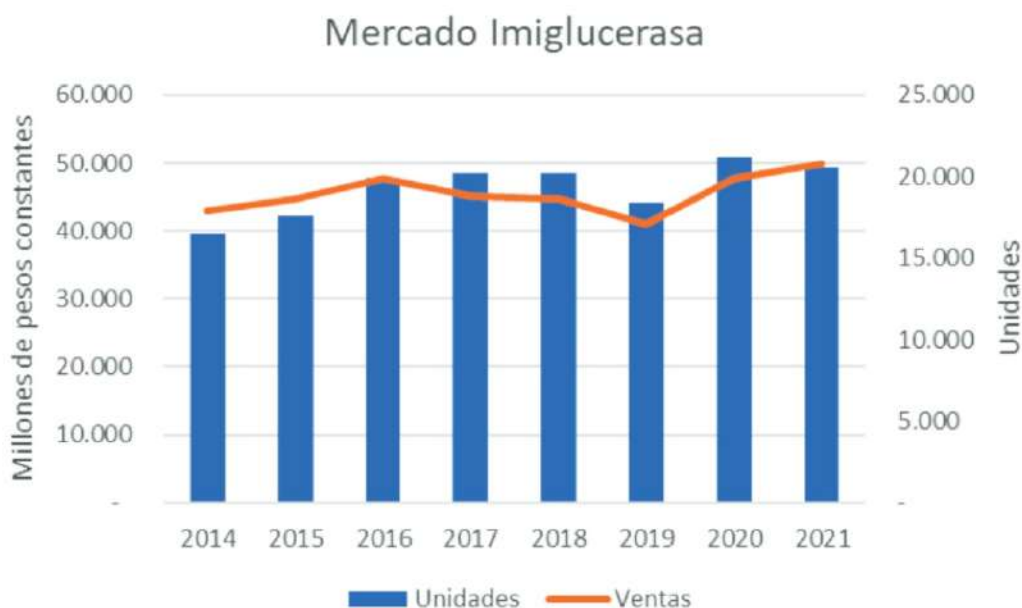
Valor de ventas totales de enzimas por principio activo, 2014 - 2021. Millones de pesos de 2015



Imiglucerasa, del laboratorio Genzyme, es el principio activo que domina el mercado de enzimas, con un 39 % del valor del mercado total y un pico de ventas en el último año de referencia (Figura 19).

Figura 19

Ventas totales en unidades y valor, de imiglucerasa, 2014 - 2021. Unidades y millones de pesos de 2015



4.3. Conclusiones sobre el mercado de medicamentos biológicos

A partir de los hallazgos efectuados en la caracterización del mercado de medicamentos biológicos se pueden extraer las siguientes conclusiones:

4.3.1. Comportamiento del mercado

- De acuerdo con la información reportada por los laboratorios al SISMED sobre sus ventas primarias (es decir, al sistema institucional), el valor total de mercado de estos productos creció de manera continua entre 2014 y 2021, aumentando un 51 % al final del periodo, así como también lo hicieron el número de unidades vendidas, cuyo crecimiento fue de 39 %. El mayor crecimiento en la venta en valores que en unidades indica la presencia de medicamentos de precios más abultados en el mercado.
- Los medicamentos antineoplásicos (Grupo L) son los de mayor incidencia en la factura farmacéutica al llevarse el 40 % del valor de ventas de biológicos y junto con los del grupo sangre y órganos hematopoyéticos (Grupo B) más los del sistema digestivo y metabólico (Grupo A) abarcan el 80,6 % del valor total del mercado.
- Por unidades vendidas la mayor parte del mercado se lo lleva el grupo de sangre y órganos hematopoyéticos (Grupo B), seguido por los del sistema digestivo y metabólico (Grupo A) 95 %.
- El valor por unidad vendida más alto en los reportes al SISMED se presenta en el grupo de órganos de los sentidos (Grupo S) (1,493 millones de pesos), seguido por el de antineoplásicos (1,208 millones) (Grupo L) y de sistema cardiovascular (0,865) (Grupo C).
- El comportamiento al alza de los medicamentos antineoplásicos puede deberse al hecho de que se estén reemplazando terapias tradicionales por otras basadas en medicamentos biológicos debido en parte a fenómenos de desabastecimiento, lo cual impacta sobre la factura total del sistema de salud.
- Cuando se observan a nivel 4 de ATC las ventas por unidades durante todo el periodo, es de resaltar que cinco grupos acaparan el 86,7 % del total de unidades de medicamentos biológicos vendidos. Estos son heparinas, insulinas, factores de coagulación y otros antianémicos.

- Al mismo nivel 4 de ATC, las ventas en valores para todo el periodo no presentan similar concentración, al punto de que los primeros cinco grupos llegan al 39,0 % de las ventas totales y el resto se reparte entre los demás 59 grupos ATC. Esto puede corresponder a una mayor dispersión en los precios de venta de los medicamentos pertenecientes a estos grupos.
- La estructura del mercado de medicamentos biológicos señala cierto nivel de concentración, pues los primeros veinte laboratorios en volumen de ventas durante todo el periodo abarcan el 84.7 % del total. Entre ellos se destacan Roche, Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Pfizer, Baxalta y Genzyme, que alcanzan a cubrir la mitad del mercado.

4.3.2. Nivel de competencia

- En los últimos años del periodo estudiado ha crecido, en apariencia, la presencia de medicamentos competidores en el mercado de biológicos. Así, al año 2021 el 62,5 % de los principios activos presentaban algún tipo de competencia.
- Sin embargo, la profundidad de esta competencia queda relativizada cuando se observa que de los medicamentos que se constituyeron como competidores en ese mismo año, el mayor porcentaje (55,0 %) de productos correspondía a marcas competitivas, mientras que los genéricos genuinos tan sólo alcanzaban al 6,0 %.
- En el mismo sentido, se constata que las marcas pioneras y las marcas competitivas abarcan casi la totalidad del mercado en valor, dejando a los genéricos genuinos un escaso 1,0 %. Por unidades estos últimos alcanzan a un 8,0 %.

Pero los genéricos genuinos tan solo aparecen en cuatro grupos ATC (B, J, L, N) de los trece de la clasificación. A su vez, los competitivos de marca aparecen en todos los grupos y son dominantes en los de sangre (B), aparato genitourinario (G), y varios (V). Las marcas pioneras dominan el mercado de anticancerígenos (L), aparato respiratorio (R) y órganos de los sentidos (S) y posiblemente de ahí que se lleven los precios más altos.

- Los hallazgos hechos en el estudio de IFARMA sobre protección de datos de prueba, elaborado conjuntamente ASINFAR, se ratifican para el caso de medicamentos biológicos. En efecto se observa que durante el periodo de análisis la protección ha venido en ascenso a medida que nuevos productos son introducidos en el mercado y su uso se intensifica, lo que se refleja en la

creciente cantidad de unidades con protección vendidas. De manera consistente, el valor total de ventas (a precios constantes de 2015) refleja el mismo crecimiento sostenido.

4.3.3. Algunos grupos de interés

- El análisis que se adelantó sobre algunos grupos de medicamentos biológicos de grandes ventas mostró que en la categoría de anticuerpos monoclonales (MAB) veinte principios activos abarcan más del 83 % de las ventas totales de su grupo durante los ocho años que contempla el estudio, tanto en valores como en unidades.
- Aquí se observa la presencia de productos estrella que se llevan buena parte del presupuesto. El principio activo pembrolizumab logra alcanzar el quinto puesto en estas escalas para todo el periodo, pero solo con reporte de ventas desde 2017, es decir, en cinco años de presencia en el mercado y un producto comercializado (Keytruda).
- Otro de los grupos de interés, el de insulinas, evidencia la importancia de la inducción a la demanda para incentivar el uso de ciertas entidades farmacológicas en terapias claves. En este grupo la insulina glargina domina con casi las dos terceras partes de las unidades vendidas, junto con la insulina glulisina que cubre una cuarta parte para el periodo en estudio.
- El grupo de factores de coagulación también mantiene una tendencia creciente de ventas en el periodo, al igual que el de las proteínas de fusión y el de las heparinas, que exhiben un crecimiento exponencial de la enoxaparina durante los dos últimos años del periodo.
- Por su parte, el mercado del grupo hormonas evidencia una tendencia a la baja durante el periodo de estudio. Los dos principales principios activos de la categoría de hormonas (teriparatida y somatropina) presentan fuertes caídas en sus valores de venta en los últimos años. A su vez, el grupo de enzimas tiene una baja participación en el mercado, siendo imiglucerasa, del laboratorio Genzyme, el principio activo que domina el mercado de enzimas con un 39 % del valor del mercado total y un fuerte pico de ventas en el último año de referencia.

Referencias

- Aguilar, A. y Linares, Y. (2019) "Evaluación de las consecuencias del desabastecimiento de medicamentos oncológicos en los servicios farmacéuticos de Bogotá" Proyecto de grado UDCA, Bogotá.
- González, A. (2019) "Impacto clínico y económico del desabastecimiento de medicamentos para el tratamiento de cáncer de mama en Colombia" Tesis final de maestría, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia

5. Conclusiones generales del estudio

El análisis efectuado sobre el proceso que se dio en Colombia para la expedición de normatividad relacionada con la provisión de medicamentos biológicos mostró que persiste la tendencia a utilizarla como un elemento de la estrategia anticompetitiva que busca cerrar el acceso al mercado farmacéutico a fabricantes nacionales de productos genéricos.

No obstante, el Decreto 1782 de 2014 introdujo la denominada “tercera vía” para el registro de competidores, que abriría las puertas hacia un mercado más concurrente, con participación de la industria nacional. Sin embargo, este propósito de la legislación no se ha visto cumplido a cabalidad, en parte debido a la demora en la expedición de las guías de estabilidad, gestión del riesgo e inmunogenicidad que establecía el decreto. La guía de gestión del riesgo tan solo fue expedida en febrero de 2022.

A partir de la información provista por el Invima para este estudio sobre el historial de registros de medicamentos biológicos otorgados durante el periodo 2014-2021, se puede apreciar que, como es el caso de mucha legislación en Colombia, no siempre la norma termina con la aplicación esperada. En el caso de la ruta abreviada para el registro de medicamentos biológicos, pareciera que se exigen más solemnidades que a la ruta de expediente completo, pues tan solo ha sido otorgado un registro sanitario por esta vía.

No sobra advertir que en este estudio se corroboraron los problemas que tiene el Invima para el manejo y entrega de la información de sus procesos. Además de la demora presentada en la respuesta sobre registros otorgados después del 2014, en 16 casos no manifiesta cuál fue la ruta seguida para la evaluación, lo que corresponde al 11 % de los medicamentos biológicos a los que se les otorgó registro sanitario. De estos tan solo un medicamento corresponde a un nuevo registro, el resto son renovaciones.

La presencia de laboratorios nacionales es casi nula en la producción y comercialización de medicamentos biológicos, pues son extranjeros la gran mayoría de laboratorios. En cuanto a esto, no se encontraron elementos para afirmar que por el lado administrativo del proceso de registro existan prácticas de bloqueo a los medicamentos biológicos genéricos. Los cinco rechazos identificados

del otorgamiento de registro fueron recientes, corresponden a los años 2020 y 2021 y las razones fueron fundamentalmente carencia de información provista por el laboratorio solicitante.

Lo observado en el mercado de medicamentos biológicos y presentado en este informe, permite concluir que efectivamente existen posibilidades para que la industria nacional tenga un papel relevante en este segmento del mercado farmacéutico. En primer lugar, se trata de un mercado con un crecimiento importante en los últimos años, aun si se hacen de lado algunas prácticas de ciertos laboratorios que indican una posible inducción a la demanda en favor de sus productos.

Ciertamente puede existir en los procesos administrativos elementos que buscan generar prevención a la introducción de competidores genéricos al mercado, pero la reglamentación da espacio suficiente para que laboratorios nacionales puedan utilizar la ruta abreviada en la búsqueda de registros sanitarios por el Invima. Se observa, eso sí, que esta ruta ha sido poco utilizada, al punto de que tan solo un 17,2 % del total de productos registrados entre 2014 y 2021 la siguió durante el periodo analizado, con mayor presencia entre estos de los anticuerpos monoclonales. La demora en la expedición de normas pudo haber incidido en estos resultados, lo que tocaría revisar para enmendarlo.

Algo que se debería examinar desde el punto legal y científico es la presencia de operadores logísticos que están introduciendo productos sin que exista plena claridad sobre su relación con la demanda de este tipo de medicamentos y que pueden estar incidiendo en su utilización por el sistema. En este punto valdría reflexionar sobre si se necesitaría una racionalización en la entrada al país de algunos productos farmacéuticos que respondan de manera cierta a la demanda genuina para las patologías prevalentes en la población colombiana.

Anexo A

Nota técnica - moléculas aprobadas y negadas Decreto 1782 de 2014

Nota técnica - moléculas aprobadas y negadas Decreto 1782 de 2014

El listado de biológicos cuyo registro sanitario fue aprobado desde la sanción del Decreto 1782 de 2014 fue obtenido directamente del Invima a partir de la respuesta a un derecho de petición que fue radicado por segunda vez ante esta entidad el día 08 de abril de 2022, luego de que un ataque cibernético a la página del Invima hiciera perder los datos de la primera solicitud realizada el 01 de febrero de 2022, finalmente se obtuvo respuesta el 24 de mayo de 2022

1. La información brindada por el Invima contiene:

- Nombre de marca
- Principio activo
- Expediente
- Número de registro sanitario

2. Esta información fue complementada con el fin de obtener un perfil más completo del conjunto de moléculas, para ello se indagó:

- El grupo ATC consultado en https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
- Se establecieron categorías para agrupar los medicamentos de manera general considerando la experticia de los químicos farmacéuticos del equipo y consultando la descripción de <https://go.drugbank.com/> y literatura complementaria en algunos casos. La conformación de cada categoría obedece a los criterios generales de medicamentos biológicos establecidos en el Decreto 1782 de 2014.
 - En primer lugar, con el ánimo de conocer el impacto de los anticuerpos monoclonales, estos se agruparon en una primera categoría independientemente de su mecanismo de acción o indicación.
 - Posteriormente, el equipo consideró de interés poder realizar una caracterización similar con los demás medicamentos de la base de datos, por lo que se categorizó la lista completa. En este sentido, se buscó generar grandes grupos de los medicamentos biológicos haciendo una revisión general de todos los principios activos contenidos, esto llevó a que se pudiera caracterizar inicialmente la base de datos y surgieran las siguientes categorías, revisadas, aceptadas y establecidas por el equipo, como propuesta:

ANTICUERPO MONOCLONAL
FACTOR COAGULACIÓN
FACTOR SANGUÍNEO
FACTOR CRECIMIENTO
ENZIMA
HORMONA EXCEPTO INSULINA
VACUNA
HEPARINA
INSULINA
ANALOGO DE PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGON 1
ANALOGO DE PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGON 2

- En seguida se inició la consulta del código ATC de cada principio activo para complementar la base y esto sirvió como herramienta adicional para categorizar los medicamentos, por ello, en muchos de los casos la categoría corresponde con la información que brinda el código ATC a nivel 4.
- No fue sencillo agrupar algunos de los principios activos en las categorías ya establecidas o asignarles una nueva, en estos casos fue necesario indagar a mayor profundidad en la página de DrugBank y en literatura diversa de acuerdo con la necesidad qué categoría sería la más apropiada para asignarle, algunos ejemplos son:

- FOSFOLÍPIDOS NATURALES
- TOXOIDES

- La información de laboratorios titulares, fabricantes de sustancia activa y fabricantes fue tomada de la página de consultas del Invima buscando por el número de expediente que está institución relacionó con cada producto en la respuesta al derecho de petición https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
- La ruta de presentación de información para evaluación farmacológica fue indagada en la página de consulta del Invima, https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp en esta página, una vez realizada la consulta

por número de expediente, en la base de datos se localizaba la ruta que presentaba cada una de los solicitantes.

La lista de biológicos a los cuales el Invima ha negado la autorización de comercialización durante la vigencia del Decreto 1782 de 2014 fue obtenida directamente del Invima a partir de la respuesta a un derecho de petición que fue radicado ante esta entidad el 11 de junio de 2022 y que fue respondido el 29 de agosto de 2022.

La información brindada por el Invima contiene

- Nombre de marca
- Expediente
- Titular
- Número de resolución
- Fecha
- Adicionalmente, en esta ocasión, el Invima adjuntó las actas que contienen la decisión.

3. La información se completó así:

- El principio activo se encontró indagando por nombre de marca en Google.
- El código ATC en la página de la OMS, al igual que los biológicos agrupados.
- La categoría se estableció igual que con los biológicos aprobados.
- El país de los laboratorios titulares de los biológicos no aprobados se completó tomando el país en el cual están establecidas las oficinas centrales, tras indagar en Google por el nombre de la compañía.
- No fue posible encontrar la ruta de presentación de información para la evaluación farmacológica debido a que el sistema del Invima https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp no arroja resultados.

Anexo B

Nota técnica – Procesamiento de información económica para el estudio

Nota técnica – Procesamiento de información económica para el estudio

La información utilizada en los cuadros proviene de las bases de datos entregadas por la empresa Observamed. Durante el proceso de investigación hubo 11 versiones de la base de datos haciendo algunos ajustes en los filtros, criterios de inclusión de información. Esta base cuenta con la información sin modificaciones, a excepción de la última columna llamada Categoría que se toma del cuadro maestro trabajado en el proyecto y permite extender el análisis sobre cada uno de los principios activos.

El manejo de la información consolidada se realizó con el software Python (versión 3.9) y sus correspondientes librerías, principalmente Pandas y Numpy para la estructuración, filtrado y demás manejo de los datos, y Matplotlib para lo correspondiente a visualización de gráficas.

Toda la información es cargada a Python y se inicia con la preparación de la base. Se incluyen columnas de totales de unidades y valor de ventas para cada principio activo. Para facilitar el procesamiento de la información se hacen cambios de nombres a las columnas. Adicionalmente, se incluyen columnas que extraen el código ATC a diferentes niveles (1 y 4) para poder profundizar posteriormente en tales niveles y no solo en el 5 que es el original de la base. Toda la información que incluye valores monetarios, es decir, valores de ventas y precios, se deflactan a valores constantes de 2015 utilizando el deflactor construido a partir de datos del Banco de la República, así se elimina el efecto de la inflación sobre las series y se puede concluir de mejor manera sobre estos datos.

Por otra parte, se hacen revisiones sobre las cifras de cada uno de los canales (Institucional y comercial) para validar su consistencia. en estas revisiones se buscan datos atípicos en las series, la exactitud en los totales de los canales, entre otras. Adicionalmente, se verifica que no existan datos nulos y que la información se encuentre en los formatos adecuados. Además, se extraen los principios activos para los que hay precios aparentemente bajos para validar si son datos correctos. Los controles se realizan a partir de la información que está en la base de datos, no se utilizan otras fuentes de información.

Posteriormente, se aplican los primeros filtros a la información. De la base de datos, se eliminan todas las filas que contienen registros con un total de ventas del periodo igual a 0, que corresponde a productos registrados, pero sin ventas en la ventana de observación de este proyecto. También se eliminan de la base las vacunas, el toxoide tetánico y otros 5 códigos ATC (L03AX03, N06DX02, A06AC01,

A06AC51, G03CC07) por cuanto no presentaban información de ventas en el SISMED.

Cuando se realizan conteos a lo largo del estudio se utilizan los siguientes criterios. Primero, los conteos de principios activos se hacen a partir de los códigos ATC, en la base de datos existen algunos códigos ATC que incluyen varios nombres, por ejemplo, el código L01XC03 está asociado a “TRASTUZUMAB” y a “TRASTUZUMAB Sol.o Susp.”. Por otra parte, cuando se hacen conteos de productos, se hacen a partir de los códigos CUM que se evidencian en la base de datos.

Anexo C

Listado de biológicos registrados, principio activo, laboratorio titular y país del laboratorio titular

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
(NONACOG GAMMA) RFIX, FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE	RIXUBIS® 500 UI	BAXTER AG	AUSTRIA
(NONACOG GAMMA) RFLX, FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE	RIXUBIS® 250 UI	BAXALTA MANUFACTURING SARL	SINGAPUR
A/VICTORIA/2570/2019, IVR-215, A/HONG KONG/2671/2019, IVR-208, B/WASHINGTON/02/2019 (WILD TYPE VIRUS), B/PHUKET/3073/2013 (WILD TYPE VIRUS)	FLUQUADRI® VACUNA ANTIFLUENZA 0.25ML	VACUNA	VACUNA
ADALIMUMAB	AMGEVITA®	AMGEN INC. THOUSAND OAKS USA	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	IDACIO	MERCK SERONO S.A. SUCURSAL CORSIER- SUR.VEVEY ZONE INDUSTRIELLE B	SUIZA
	HYRIMOZ® 40MG	SANDOZ GMBH	AUSTRIA
	ABRILADA®	WYETH BIOPHARMA DIVISION OF WYETH PHARMACEUTICALS LLC (PRINCIPIO ACTIVO)	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ALBUMINA HUMANA (PLASMA DE PROTEÍNA HUMANA)	SERALBUMIN 25 %	GRIFOLS THERAPEUTICS LLC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	SERALBUMIN 20 %	GRIFOLS THERAPEUTICS LLC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ANTIGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A (CEPA HM175), ANTÍGENO SUPERFICIAL DEL VIRUS HEPATITIS B (AGHBS) OBTENIDO POR TECNOLOGÍA DEL ADNR	TWINRIX® SUSPENSIÓN INYECTABLE.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	BÉLGICA
ANTÍGENO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A (HAV)	HAVRIX 720® JUNIOR	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	BÉLGICA

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
ATEZOLIZUMAB	TECENTRIQ®	F. HOFFMANN LA ROCHE LTDA. (API)	SUIZA
BEMIPARINA	HIBOR® 3.500 UI.	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A.	ESPAÑA
BEMIPARINA SÓDICA	HIBOR® 7.500 U.I.	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A.	ESPAÑA
	HIBOR® 5.000 U.I.	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A.	ESPAÑA
	HIBOR® 2.500 U.I.	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A.	ESPAÑA
	HIBOR® 10.000 UI	LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI S.A.	ESPAÑA
BENRALIZUMAB	FASENRA®	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
BEVACIZUMAB	MVASI®	NO REPORTA	NO REPORTA
	ABXEDA®	MABXIENCE S.A.U.	ARGENTINA
	PERSIVIA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED, BIOLOGICS DEVELOPMENT CENTER	INDIA
BROLUCIZUMAB	VSIQQ® SOLUCIÓN INYECTABLE	LONZA AG	SUIZA
BUROSUMAB	CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 10MG/ML	KYOWA KIRIN CO., LTD.	JAPÓN
	CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 20 MG/ML	KYOWA KIRIN CO., LTD.	JAPÓN

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 30 MG/ 1ML	KYOWA KIRIN CO., LTD.	JAPÓN
CANAKINUMAB	ILARIS® SOLUCIÓN INYECTABLE 150 MG/ ML	NOVARTIS PHARMA S.A.S	FRANCIA
CAPLACIZUMAB	CABLIVI®	RICHTER-HELM BIOLOGICS GMBLL & CO. KG	ALEMANIA
CEPA A/VICTORIA/2570/2019 PDM09 (H1N1) - CEPA ANÁLOGA (A/VICTORIA/2570/2019, IVR-215), CEPA A/DARWIN/9/2021 (H3N2) - CEPA ANÁLOGA (A/DARWIN/9/2021, IVR-228), CEPA B/AUSTRIA/1359417/2021 (LINAJE B/VICTORIA) - CEPA ANÁLOGA (B/MICHIGAN/01/2021, TIPO SALVAJE), CEPA B/PHUKET/3073/2013 (LINAJE B/YAMAGATA) - CEPA ANÁLOGA (B/PHUKET/3073/2013, TIPO SALVAJE)	VAXIGRIP TETRA	SANOFI PASTEUR	FRANCIA
CERLIPONASA ALFA	BRINEURA®	NO REPORTA	NO REPORTA
CLOSTRIDIUM BOTULINUM TOXINA TIPO A	BOTOX® 100U	ALLERGAN SALES, LLC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
CONJUGADO DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TIPO 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, PROTEÍNA D DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE, TOXOIDE TETANICO, TOXOIDE DIFTERICO	SYNFLORIX® VACUNA	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS KFT	HUNGRÍA
DALTEPARINA SODICA (ANTI- FACTOR XA)	FRAGMIN® 2500 UI SOLUCION INYECTABLE	NO REPORTA	NO REPORTA
	FRAGMIN® 5000 UI SOLUCION INYECTABLE	NO REPORTA	NO REPORTA
DARBEPOETINA ALFA	ARANESP® 50 MCG SOLUCIÓN	AMGEN MANUFACTURING	PUERTO RICO

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA	LIMITED	
	ARANESP® 100µG SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	PUERTO RICO
DUPILUMAB	DUPIXENT® 300MG	GENZYME FLANDERS BVBA	BÉLGICA
	DUPIXENT® 200MG	REGENERON PHARMACEUTICALS, INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
DURVALUMAB	IMFINZI® 50MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
EMICIZUMAB	HEMLIBRA® 150 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD	JAPÓN
	HEMLIBRA® 30MG/ML SOLUCION INYECTABLE	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO. LTD	JAPÓN
ENOXAPARINA SÓDICA	CLEXANE 80MG /0,8 ML	AVENTIS PHARMA MANUFACTURING PTE LTD	SINGAPUR
	CLEXANE INYECTABLE 60MG/0,6ML	NO REPORTA	NO REPORTA
	ENOXAPARINA SÓDICA JERINGAS PRELLENADAS 20 MG/0.2ML	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO. LTD.	CHINA
	CLEXANE INYECTABLE 20MG/0,2ML	AVENTIS PHARMA MANUFACTURING PTE LTD	SINGAPUR

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	CLEXANE 40MG/0,4ML INYECTABLE.	AVENTIS PHARMA MANUFACTURING PTE LTD	SINGAPUR
	ENOXAPARINA SÓDICA 40MG JERINGAS PRELENADAS	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO. LTD.	CHINA
	ENOXAPARINA SÓDICA JERINGAS PRELENADAS 60MG/0.6ML	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO. LTD.	CHINA
	ENOXAPARINA SÓDICA JERINGAS PRELENADAS 80MG/0.8ML	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO. LTD.	CHINA
ERENUMAB	PASURTA® 140MG/ML	AMGEN INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	PASURTA® 70MG/ML	AMGEN INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA TIPO BETA (EPOETINA BETA)	RECORMON® SOLUCIÓN INYECTABLE 30000UI/0,6 ML	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANIA
ESTROGENOS CONJUGADOS, ACETATO DE BAZEDOXIFENO EQUIVALENTE A BAZEDOXIFENO BASE	DUAVIVE® 0.45MG/20MG TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA	PFIZER GLOBAL SUPPLY-BRANDON, A DIVISION OF PFIZER CANADA ULC	IRLANDA
FACTOR VIII	BERIATE 250 UI	NO REPORTA	NO REPORTA
FACTOR VIII (POTENCIA), PROTEÍNA FACTOR AG VON WILLEBRAND	IMMUNATE® 1000 UI	TAKEDA LOS ANGELES MANUFACTURING FACILITY	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	IMMUNATE 500 UI	TAKEDA LOS ANGELES MANUFACTURING FACILITY	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
FACTOR VIII ANTIHEMOFILICO PEGILADO (DAMOCTOCOG ALFA)	JIVI® 2000 UI	BAYER HEALTHCARE LLC BIOLOGICAL	ESTADOS UNIDOS DE

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
PEGOL)		PRODUCTS DIVISION	AMÉRICA
	JIVI® 500 UI	BAYER HEALTHCARE LLC BIOLOGICAL PRODUCTS DIVISION	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	JIVI® 1000 UI	BAYER HEALTHCARE LLC BIOLOGICAL PRODUCTS DIVISION	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
FACTOR VIII COAGULACION HUMANO	OCTANATE 500 UI	OCTAPHARMA AB	SUECIA
	OCTANATE 1000 UI	OCTAPHARMA AB	SUECIA
	OCTANATE 250 UI	OCTAPHARMA AB	SUECIA
FACTOR VIII DE COAGULACIÓN	KOATE® 1000 UI	GRIFOLS THERAPEUTICS LLC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
FACTOR VIII DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE OCTOCOG ALFA (RFVIII)	ADVATE® 250 UI	BAXALTA MANUFACTURING SARL	SUIZA
FACTOR VIII RECOMBINANTE (OCTOCOG ALFA)	ADVATE® 1000UI	BAXALTA MANUFACTURING SARL	SUIZA
	ADVATE® 500 UI	BAXALTA MANUFACTURING SARL	SUIZA
FACTOR VIII, PROTEÍNA FACTOR AG VON WILLEBRAND	IMMUNATE® 250 UI	TAKEDA LOS ANGELES MANUFACTURING FACILITY	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
FIBRINOGENO HUMANO	FIBRYGA®	OCTAPHARMA PHARMAZEUTIKA PRODUKTIONSGES M.B.H	AUSTRIA
FILGRASTIM ADNR (FACTOR METIOIL RECOMBINANTE ESTIMULADOR DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS HUMANOS (R-METHUG-CSF) OBTENIDO EN E. COLI K12)	NEUPOGEN® SOLUCIÓN INYECTABLE 300 MCG/1ML	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	PUERTO RICO

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
FOLITROPINA ALFA	GONAL-F® INYECTOR 300UI (22 MCG) /0.5 ML	MERCK S.L	ESPAÑA
FOSFATIDILCOLINA DISATURADA -ÁCIDOS GRASOS LIBRES - TRIGLICÉRIDOS: FOSFOLÍPIDOS TOTALES	SURVANTA® 8ML	ABBVIE INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
GALCANEZUMAB	EMGALITY	IMCLONE SYSTEMS LLC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA	CHORAGON 5000 U.I.	FERRING GMBH	ALEMANIA
HEMAGLUTININA DE LA CEPA A/DARWIN/9/2021 (H3N2), HEMAGLUTININA DE LA CEPA A/VICTORIA/2570/2019 (H1N1) PDM09, HEMAGLUTININA DE LA CEPA B/AUSTRIA/1359417/2021 (B/VICTORIA LINEAGE), HEMAGLUTININA DE LA CEPA B /PHUKET/3073/2013 (B/YAMAGATA LINEAGE)	INFLUVAC® TETRA	ABBOTT BIOLOGICALS B. V	PAISES BAJOS
HEMAGLUTININA DE VIRUS ANÁLOGO A/HONG KONG/2671/2019, IVR-208 (H3N2), HEMAGLUTININA DE VIRUS ANÁLOGO A/VICTORIA/2570/2019, IVR-215 (H1N1), HEMAGLUTININA DE VIRUS ANÁLOGO B/WASHINGTON/02/2019 (WILD TYPE VIRUS), HEMAGLUTININA DE VIRUS ANÁLOGO B/PHUKET/3073/2013 (WILD TYPE VIRUS)	FLUQUADRI® VACUNA ANTIINFLUENZA 0,5ML	SANOFI PASTEUR INC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
HEMINA HUMANA	PANHEMATIN® POLVO ESTERIL LIOFILIZADO PARA INYECCIÓN 350MG/VIAL	PCAS FINLAND OY	FINLANDIA
HEPARINA SÓDICA	HEPARINA SÓDICA 5000 UI/ML	YANTAI DONGSCHENG BIOCHEMICALS CO., LTD	CHINA
	HEPARINA SÓDICA 25.000 UI	YANTAI DONGCHENG	CHINA

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	INYECTABLE	BIOCHEMICALS CO. LTD	
	LIOTON® 1000 GEL	CHANGZHOU QIANHONG BIO-PHARMA CO. LTD.	CHINA
INFLIXIMAB	AVSOLA®	IMMUNEX RHODE ISLAND CORPORATION (AMGEN RHODE ISLAND) (API)	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
INMUNOGLOBULINA G HUMANA NORMAL	OCTAGAM® 2,5G/50ML	OCTAPHARMA AB	SUECIA
	OCTAGAM® 5G/100ML	OCTAPHARMA AB	SUECIA
INMUNOGLOBULINA HUMANA ANTITETÁNICA	GAMMAGLOBULIN A HUMANA ANTITETÁNICA PASTEURIZADA GRIFOLS 250 UI	INSTITUTO GRIFOLS SA.	ESPAÑA
INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL	OCTAGAM® 1G/20ML	OCTAPHARMA AB	SUECIA
	PANZYGA® 100 MG/ML	OCTAPHARMA	FRANCIA
	HIZENTRA® 4G/20ML	CSL BEHRING A.G.	SUIZA
	HIZENTRA® 1G/5ML	CSL BEHRING A.G.	SUIZA
	HIZENTRA® 2G/10ML	CSL BEHRING A.G.	SUIZA
	FLEBOGAMMA 5 % DIF SOLUCION PARA PERFUSION 2.5G/50ML	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	ESPAÑA
	FLEBOGAMMA 5 % DIF SOLUCION PARA PERFUSION 20G/400ML	INSTITUTO GRIFOLS S.A.	ESPAÑA

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
INSULINA GLARGINA	BASAGLAR®	ELI LILLY AND COMPANY	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
INSULINA GLARGINA (RDNA)	BASALOG®	BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED	INDIA
INSULINA HUMANA ISOFANA (ORIGEN DE ADN RECOMBINANTE), INSULINA HUMANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE)	HUMULIN® 70/30	ELI LILLY AND COMPANY	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
INSULINA LISPRO (ORIGEN DNA RECOMBINANTE PRODUCIDO POR E. COLI)	HUMALOG 100 U/ML	LILLY DEL CARIBE, INC	PUERTO RICO
LANADELUMAB	TAKHZYRO® 300 MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN.	RENTSCHLER BIOPHARMA SE.	ALEMANIA
MENOTROPINA HUMANA (GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA) EQUIVALENTE A FSH ACTIVIDAD 1200 UI Y LH ACTIVIDAD 1200UI	MENOPUR® 1200 UI	INSTITUTO MASSONE S. A	ARGENTINA
METOXIPOLIETILENGLICOL EPOETINA-BETA	MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELENADA 75MCG/0,3ML	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANIA
	MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELENADA 50MCG /0,3ML	NO REPORTA	NO REPORTA
	MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE JERINGA PRELENADA 150MCG/0,3ML	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANIA
	MIRCERA® SOLUCION INYECTABLE	ROCHE DIAGNOSTICS GMBH	ALEMANIA

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	JERINGA PRELLENADA 100MCG/0,3ML		
NONACOG BETA PEGOL	REFIXIA® 2000 UI	NOVO NORDISK A/S	DINAMARCA
OCRELIZUMAB	OCREVUS® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 300MG/10ML	NO REPORTA	NO REPORTA
OFATUMUMAB	KESIMPTA	LONZA BIOLOGICS INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
PEGFILGRASTIM	FULPHILA®	BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED	INDIA
PEGVISOMANT	SOMAVERT® 10MG POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	PFIZER HEALTH AB	SUECIA
	SOMAVERT® 15 MG POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE	PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS	IRLANDA
POLATUZUMAB VEDOTINA	POLIVY®	GENENTECH INC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
POLISACÁRIDOS PURIFICADOS CAPSULARES DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE TIPO 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	PNEUMOVAX® 23 (VACUNA PNEUMOCOCO POLIVALENTE)	MERCK SHARP & DOHME CORP.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
PROTEÍNA DE LA CUAL NO MENOS DEL 95% CORRESPONDE A ALBÚMINA HUMANA	ZENALB® 20	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED	REINO UNIDO
PROTEÍNA DE PLASMA HUMANO 50MG DE LA CUAL INMUNOGLOBULINA G (IGG) > 96% CON ANTICUERPOS CONTRA CITOMEGALOVIRUS	MEGALOTECT® CP	NO REPORTA	NO REPORTA

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA CON ACTIVIDAD CONTRA LOS INHIBIDORES DEL FACTOR VIII	FEIBA 500 U/20 ML	BAXTER AG	AUSTRIA
PROTEÍNAS DE PLASMA HUMANO DE LAS CUALES INMUNOGLOBULINAS SON AL MENOS 95% INMUNOGLOBULINA G (IGG), INMUNOGLOBULINA M (IGM) INMUNOGLOBULINA A (IGA)	PENTAGLOBIN®	BIOTEST AG	ALEMANIA
PROTEÍNAS PLASMÁTICAS CON AL MENOS UN 96% DE ALBÚMINA HUMANA	ALBUMINA HUMANA 20 %	OCTAPHARMA PRODUKTIONSGESELLSCHAFT DEUTSCHLAND M.B.H.	ALEMANIA
RISANKIZUMAB	SKYRIZI ®	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	ALEMANIA
RITUXIMAB	TRUXIMA®	CELLTRION INCORPORATED (PLANTA 2)	COREA DEL SUR
	RIXATHON® 10MG/ML SOLUCION CONCENTRADA PARA INFUSION	SANDOZ GMBH SCHAFTENAU	AUSTRIA
	RUXIENCE® SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	ALEMANIA
	MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400MG/11.7ML (120MG/ML)	GENENTECH, INC	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	RITOXEN 10MG/ML	MABXIENCE S.A.U.	ARGENTINA
R-L ASPARAGINASA	SPECTRILA	NO REPORTA	NO REPORTA
ROMOSOZUMAB	EVENITY® 90MG/ML	IMMUNEX RHODE ISLAND CORPORATION (AMGEN RHODE ISLAND) (API)	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
ROTAVIRUS HUMANO VIVO ATENUADO (CEPA RIX4414)	ROTARIX® SUSPENSIÓN ORAL	VACUNA	VACUNA
SEMAGLUTIDA	RYBELSUS® 3MG TABLETAS	HOVIONE FARMACIENCIA, S.A.	PORTUGAL
	RYBELSUS® 7MG TABLETAS	HOVIONE FARMACIENCIA, S.A.	PORTUGAL
	RYBELSUS® 14MG TABLETAS	HOVIONE FARMACIENCIA, S.A.	PORTUGAL
SOMATROPINA	GENOTROPIN 5,3MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCIÓN	PFIZER HEALTH AB	SUECIA
TEDUGLUTIDA	REVESTIVE® 5MG	NO REPORTA	NO REPORTA
TERIPARATIDA	TERROSA®	RICHTER-HELM BIOLOGICS GMBH & CO. KG	ALEMANIA
TOCILIZUMAB	ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 80MG/4ML	GENENTECH INC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	ACTEMRA® CONCENTRADO PARA INFUSION 200 MG/10ML	GENENTECH INC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
	ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162MG/0.9ML	GENENTECH INC.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (150 KD), LIBRE DE PROTEÍNAS COMPLEJANTES	XEOMIN® 100 U LD50	NO REPORTA	NO REPORTA

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
TOXOIDE DIFTERICO, TOXOIDE TETANICO, ANTÍGENOS DE BORDETELLA PERTUSSIS: TOXOIDE DE LA TOSFERINA (PT), HEMAGLUTININA FILAMENTOSA (FHA), PERTACTINA (PRN), VIRUS DE POLIO INACTIVADO TIPO 1 (CEPA MAHONEY), VIRUS DE POLIO INACTIVADO TIPO 2 (CEPA MEF-1), VIRUS DE POLIO INACTIVADO TIPO 3 (CEPA SAUKETT), POLISACÁRIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (POLIRRIBOSILRIBITOL FOSFATO, PRP) CONJUGADO AL TOXOIDE TETÁNICO COMO PROTEÍNA TRANSPORTADORA	INFANRIX -IPV-HIB (DTPA-IPV+HIB)	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS (PA PRP-TT)	SINGAPUR
TOXOIDE DIFTERICO, TOXOIDE TÉTANICO, TOXOIDE PERTUSICO (ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSSIS), HEMAGLUTININA FILAMENTOSA (ANTÍGENO DE BORDETELLA PERTUSSIS), POLIOVIRUS INACTIVADO TIPO 1 (MAHONEY), POLIOVIRUS INACTIVADO TIPO 2 (MEF1), POLIOVIRUS INACTIVADO TIPO 3 (SAUKETT), POLISACÁRIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B (FOSFATO DE POLIRRIBOSIL RIBITOL)- CONJUGADO CON PROTEÍNA TETÁNICA (PRP-T)	PENTAXIM	SANOFI PASTEUR	FRANCIA
TOXOIDE PERTUSICO ADSORBIDO, HEMAGLUTININA FILAMENTOSA ADSORBIDA, FIMBRIAS TIPOS 2 Y 3 ADSORBIDAS, PERTACTINA ADSORBIDA, TOXOIDE DIFTERICO ADSORBIDO, TOXOIDE TETÁNICO ADSORBIDO	ADACEL®	SANOFI PASTEUR LIMITED	CANADÁ
TOXOIDE TETÁNICO PURIFICADO CONCENTRADO	VACUNA ADSORBIDA CONTRA EL TÉTANO	BIOLOGICAL E. LIMITED	INDIA
TRASTUZUMAB	OGIVRI®	BIOCON LIMITED	INDIA
	BISINTEX	BIOCON BIOLOGICS INDIA LIMITED	INDIA

A

PRINCIPIOS ACTIVOS	NOMBRE COMERCIAL	FABRICANTE ACTIVO	PAÍS
	TRAZIMERA® 440MG POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	ALEMANIA
	HERZUMA® 150MG POLVO LIOFILIZADO	CELTRION INC.	COREA DEL SUR
	HERZUMA® 440 MG POLVO LIOFILIZADO	CELTRION INC.	COREA DEL SUR
VIRUS DE VARICELA ATENUADO (CEPA OKA), VIRUS VIVO ATENUADO DEL SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ), VIRUS VIVO ATENUADO DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385, DERIVADA DE JERYL LYNN), VIRUS VIVO ATENUADO DE LA RUBÉOLA (CEPA WISTAR RA 27/3)	VAMMRIX	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	BÉLGICA
VIRUS ATENUADO DE VARICELA ZOSTER	VARILRIX VACUNA	VACUNA	VACUNA
VIRUS DE LA HEPATITIS A (INACTIVADO)	HAVRIX® 1440 VACUNA	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.	BÉLGICA
VIRUS VIVOS ATENUADOS DE LA PAROTIDITIS (CEPA RIT 4385), VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPIÓN (CEPA SCHWARZ), VIRUS VIVOS ATENUADOS DE LA RUBEOLA (CEPA WISTAR RA 27/3)	PRIORIX®	VACUNA	VACUNA
VIRUS VIVOS ATENUADOS DE PAROTIDITIS DE LA CEPA JERYL LYNN®, VIRUS VIVOS ATENUADOS DE SARAMPIÓN DERIVADA DE LA CEPA EDMONSON B, VIRUS VIVOS ATENUADOS DE RUBÉOLA DE LA CEPA WISTAR RA 27/3	M-M-R® II	MERCK SHARP & DOHME CORP	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Anexo D

Detalle del número de productos competidores por principio activo

Código ATC	Principio activo	MC	GG
A07FA02	SACCHAROMYCES BOULARDII	10	0
A07FA51	LACTOBACILOS	16	0
A10AC01	INSULINA HUMANA R	6	0
A10AD01	INSULINA HUMANA BIFASICA	1	0
A10AD05	INSULINA ASPART BIFASICA	2	0
A10AE01	INSULINA HUMANA N	10	0
A10AE04	INSULINA GLARGINA	10	0
A10BJ01	EXENATIDA	1	0
A16AB17	CERLIPONASA ALFA	1	0
B01AB01	HEPARINA SODICA	4	5
B01AB04	DALTEPARINA	5	0
B01AB05	ENOXAPARINA	40	16
B01AB06	NADROPARINA CALCICA	7	0
B01AB12	BEMIPARINA	1	0
B01AC13	ABCIXIMAB	1	0
B02AB02	ALFA 1 ANTITRIPSINA	2	0
B02BB01	FIBRINOGENO - TROMBINA	7	0
B02BC30	FIBRINOGENO - APROTININA - TROMBINA - CALCIO CLORURO	14	0
B02BD01	FACTOR DE COAGULACION IX - II - X ASOCIADOS	1	0
B02BD02	FACTOR DE COAGULACION VIII	23	1
B02BD03	FACTOR DE COAGULACION VIII RECOMBINANTE	37	0
B02BD04	FACTOR DE COAGULACION IX	9	0
B02BD05	FACTOR DE COAGULACION VII	1	0
B02BD06	FACTOR DE COAGULACION VIII - FACTOR VON WILLEBRAND (FVIII < FVW)	7	0

A

Código ATC	Principio activo	MC	GG
B02BD08	FACTOR DE COAGULACION VIIa RECOMBINANTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)	4	0
B02BD09	FACTOR DE COAGULACION IX RECOMBINANTE (NONACOG ALFA)	11	0
B02BD10	FACTOR VON WILLEBRAND	1	0
B03XA01	ERITROPOYETINA	18	11
B05AA01	ALBUMINA HUMANA	10	3
B06AB01	HEMINA HUMANA	1	0
D03AX	FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE	2	0
G03GA01	GONADOTROPINA CORIONICA	7	0
G03GA02	GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA	9	0
G03GA04	UROFOLITROPIN	4	0
H01AC01	SOMATROPINA	13	0
H04AA01	GLUCAGON	1	0
H05AA02	TERIPARATIDA	1	0
J06AA03	SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE	1	4
J06BA01	INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL USO EXTRAVASCULAR	10	0
J06BA02	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE ANTIALACRAN	26	0
J06BB01	INMUNOGLOBULINA ANTI-D (Rh0)	7	1

Código ATC	Principio activo	MC	GG
J06BB03	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA VARICELA ZOSTER	2	0
J06BB04	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA HEPATITIS B	5	1
J06BB09	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE ESPECIFICA CMV	4	0
L01FA01	RITUXIMAB	6	0
L01FF03	DURVALUMAB	1	0
L01FG01 S01LA08	BEVACIZUMAB	2	0
L01XC03	TRASTUZUMAB	3	0
L01XX02	ASPARAGINASA	2	1
L03AA02	FILGRASTIM	8	2
L03AA13	PEGFILGRASTIM	2	0
L03AB03	INTERFERON GAMMA 1B	1	0
L04AB01	ETANERCEPT	6	0
L04AB02	INFLIXIMAB	1	0
L04AB04	ADALIMUMAB	1	0
M03AX01	TOXINA BOTULINICA CLOSTRIDIUM TIPO A	15	0
R07AA02	FOSFOLIPIDOS NATURALES (SURFACTANTE PULMONAR)	11	0
Total		412	45

Anexo E

Detalle de ventas de marcas competidoras

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
------------	------------------	-----------------	-------------------

A07FA02	SACCHAROMYCES BOULARDII	62.852	1.797.324
A07FA51	LACTOBACILOS	7.926	1.856.184
	LACTOBACILOS COMBINACIONES	36.046	836.328
A10AC01	INSULINA HUMANA R	10.494	2.005.884
A10AD01	INSULINA HUMANA BIFASICA	53	7.473
A10AD05	INSULINA ASPART BIFASICA	472	2.449
A10AE01	INSULINA HUMANA N	36.737	5.838.974
A10AE04	INSULINA GLARGINA	85.209	2.632.915
A10BJ01	EXENATIDA	13.028	39.143
A16AB17	CERLIPONASA ALFA	1.999	78
B01AB01	HEPARINA SODICA	25.871	3.377.545
B01AB04	DELTAPARINA	95.692	1.369.261
B01AB05	ENOXAPARINA	383.252	50.635.070
B01AB06	NADROPARINA CALCICA	20.533	432.621
B01AB12	BEMIPARINA	24	317
B01AC13	ABCIXIMAB	1.470	1.634

A

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
------------	------------------	-----------------	-------------------

B02AB02	ALFA 1 ANTITRIPSINA	8.499	9.501
B02BB01	FIBRINOGENO - TROMBINA	6.689	10.012
	FIBRINOGENO HUMANO	7.002	2.003
B02BC30	FIBRINOGENO - APROTININA - TROMBINA - CALCIO CLORURO	16.978	28.603
	FIBRINOGENO - TROMBINA - CALCIO CLORURO	20.097	26.019
	FIBRINOGENO - TROMBINA - FACTOR VIII	16.017	16.089
B02BD01	FACTOR DE COAGULACION IX - II - X ASOCIADOS	47.166	38.673
B02BD02	FACTOR DE COAGULACION VIII	200.797	585.072
	FACTOR DE COAGULACION VIII ADN _r SIMOCTOCOG ALFA	18.693	46.740
	FACTOR DE COAGULACION VIII ADN _r TUROCTOCOG ALFA	59.015	141.104
B02BD03	FACTOR DE COAGULACION VIII RECOMBINANTE	895.014	1.949.512
	FACTOR VIII COMPLEJO COAGULANTE ANTI-INHIBIDOR	245.076	241.382
B02BD04	FACTOR DE COAGULACION IX	79.398	3.077.173
B02BD05	FACTOR DE COAGULACION VII	5.952	4.669
B02BD06	FACTOR DE COAGULACION VIII - FACTOR VON WILLEBRAND (FVIII < FVW)	87.724	38.654.553
	FACTOR DE COAGULACION VIII - FACTOR VON WILLEBRAND (FVIII = FVW)	7.320	16.918

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
------------	------------------	-----------------	-------------------

	FACTOR DE COAGULACION VIII - FACTOR VON WILLEBRAND (FVIII > FVW)	106.076	249.057
B02BD08	FACTOR DE COAGULACION VIIa RECOMBINANTE (EPTACOG ALFA ACTIVADO)	441.115	238.119
B02BD09	FACTOR DE COAGULACION IX RECOMBINANTE (NONACOG ALFA)	189.960	240.747
B02BD10	FACTOR VON WILLEBRAND	23.280	7.520
B03XA01	ERITROPOYETINA	36.404	2.180.594
	ERITROPOYETINA Sol. Iny.	25.689	6.833.169
B05AA01	ALBUMINA HUMANA	165.163	2.502.883
B06AB01	HEMINA HUMANA	13.371	1.097
D03AX	FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO HUMANO RECOMBINANTE	133.449	77.245
G03GA01	GONADOTROPINA CORIONICA	1.723	36.327
G03GA02	GONADOTROPINA MENOPAUSICA HUMANA	14.970	92.311
G03GA04	UROFOLITROPIN	512	9.781
H01AC01	SOMATROPINA	243.198	773.984
	SOMATROPINA POLVO LIOF	258	11.209
H04AA01	GLUCAGON	5.550	62.654
H05AA02	TERIPARATIDA	7.860	20.725

A

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
------------	------------------	-----------------	-------------------

J06AA03	SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE	1.552	9.483
J06BA01	INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL USO EXTRAVASCULAR	30.182	207.675
J06BA02	INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL USO INTRAVASCULAR	113.707	127.918
	INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL USO INTRAVASCULAR IgG > 95%	356.533	679.269
J06BB01	INMUNOGLOBULINA ANTI-D (Rh0)	22.266	182.907
J06BB03	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA VARICELA ZOSTER	3.342	3.378
J06BB04	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA HEPATITIS B	16.654	13.002
J06BB09	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE ESPECIFICA CMV	3.078	663
L01FA01	RITUXIMAB	10.406	11.068
L01FF03	DURVALUMAB	4.041	661
L01FG01 S01LA08	BEVACIZUMAB	36.736	77.028
L01XC03	TRASTUZUMAB	14.077	8.195
L01XX02	ASPARAGINASA	7.711	40.074
L03AA02	FILGRASTIM	6.130	95.798

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
L03AA13	PEGFILGRASTIM	86.890	170.962
L03AB03	INTERFERON GAMMA 1B	2.767	497
L04AB01	ETANERCEPT	58.929	87.414
L04AB02	INFLIXIMAB	21.682	45.137
L04AB04	ADALIMUMAB	11.585	13.704
M03AX01	TOXINA BOTULINICA CLOSTRIDIUM TIPO A	76.768	257.679
R07AA02	FOSFOLIPIDOS NATURALES (SURFACTANTE PULMONAR)	184.462	164.036

Anexo F

Detalle de ventas de genéricos geuninos

Código ATC	Principio activo	Total de ventas	Total de unidades
B01AB01	HEPARINA SODICA	64.389	9.592.273
B01AB05	ENOXAPARINA	29.998	3.459.166
B02BD02	FACTOR DE COAGULACION VIII	3.499	8.842
B03XA01	ERITROPOYETINA Sol. Iny.	41.394	9.344.836
B05AA01	ALBUMINA HUMANA	56.118	643.912
J06AA03	SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE	7.267	55.564
J06BB01	INMUNOGLOBULINA ANTI-D (Rh0)	5.796	56.316
J06BB04	INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERINMUNE CONTRA HEPATITIS B	146	286
L01XX02	ASPARAGINASA	16.236	51.933
L03AA02	FILGRASTIM	5.351	311.528

Buscando Remedio es el nombre del que probablemente sea el único manual de terapéutica en Atención Primaria, diseñado en la Nicaragua de los años 80 por un grupo de profesionales de la salud de distintos continentes y diferentes países, agrupados en Acción Internacional para la Salud - AIS Nicaragua - .

Sus autores, generosamente han permitido utilizar el nombre del manual para identificar la serie de documentos de investigación que publica la Fundación IFARMA para aportar al análisis de la política farmacéutica de Colombia y de otros países.

El **Análisis de la implementación del Decreto 1782 de 2014 sobre registro de medicamentos biológicos 2014 - 2021**, evidenció que no había competencia para los medicamentos biológicos y que la participación de laboratorios farmacéuticos colombianos era muy marginal.

Además, se encontró que la porción de estos medicamentos en el gasto total del sistema de salud ha ganado importancia en los últimos años, en especial, por parte de algunas categorías de biológicos, como los anticuerpos monoclonales.

Este informe recoge los principales resultados del análisis realizado por el equipo de trabajo conformado por la Fundación IFARMA sobre los procesos llevados a cabo por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para la implementación del Decreto 1782 de 2014 para el registro de medicamentos biológicos y sobre la identificación de las principales características del mercado de estos medicamentos en el país.