UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efecto del ingreso de biosimilares en el mercado de las importaciones colombianas

Juan Pablo Valencia Rodríguez

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Minas, Departamento Ingeniería de la Organización

Medellín, Colombia

2022

Efecto del ingreso de biosimilares en el mercado de las importaciones colombianas

Juan Pablo Valencia Rodríguez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ingeniería – Ingeniería Administrativa- Perfil investigación

Director (a):

Ph.D. Miguel David Rojas López

Codirector (a):

MS.c Susana María Valencia Rodríguez

Línea de Investigación:

Organizaciones

Grupo de Investigación:

Centro de Investigación y Consultoría Organizacional CINCO

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Minas, Departamento Ingeniería de la Organización

Medellín, Colombia

2022

A mis padres Iván Valencia y María Teresa Rodríguez y a mi hermana Susana Valencia a quienes les debo todo lo que soy.

Agradecimientos

A mis docentes y en especial a mi director y codirectora por su ayuda, paciencia y dedicación.

Agradecerle también a toda mi familia y mi novia por darme ánimo durante este proceso, en especial a mis padres por el amor y por cada una de las madrugadas que hicieron posible este proceso.

A Dios y la Virgen María por permitirme realizar mis sueños.

A todas las personas que de una u otra forma hicieron parte de mi carrera profesional y personal.

Resumen

En el primer capítulo se presenta la normatividad vigente para la aprobación de biosimilares en Colombia, junto con los antecedentes, normativa colombiana y procedimiento para la obtención del registro sanitario.

Posteriormente, en el capítulo dos se presenta la actualidad del mercado de biosimilares, analizando el mercado de Europa, Estados Unidos y Colombia, analizando similitudes y diferencias entre las agencias regulatorias e identificando los criterios de aprobación que se tienen en el territorio nacional.

Con la información presentada hasta el momento, en el capítulo tres se describe de forma detallada la metodología de investigación, utilizando técnicas de investigación cuantitativas y cualitativas que permitan analizar bases de datos presentadas por portales electrónicos o entes gubernamentales.

En el capítulo cuatro se presentan los resultados cualitativos y cuantitativos de la investigación, detallando los efectos de la importación de biosimilares, pero además, considerando información de puertos, aranceles, laboratorios, entre otros, que soportan la toma de decisiones.

Finalmente, en el capítulo cinco se presentan las conclusiones, dando cumplimiento a lo planteado en los objetivos específicos.

Palabras clave: Medicamento Biosimilar, Medicamento Biotecnológico, Balanza Comercial, Importación.

Effect of biosimilars entering the Colombian import market

Abstract

The first chapter presents the current regulations for the approval of biosimilars in Colombia, together with the background, Colombian regulations, and the procedure for obtaining sanitary registration.

Subsequently, Chapter two presents the current state of the biosimilars market, analyzing the market in Europe, the United States, and Colombia, analyzing similarities and differences between the regulatory agencies, and finding the approval criteria in the national territory.

With the information presented so far, chapter three describes in detail the research method, using quantitative and qualitative research techniques that allow the analysis of databases presented by electronic portals or governmental agencies.

Chapter four presents the qualitative and quantitative results of the research, detailing the effects of importing biosimilars, but also considering information on ports, tariffs, and laboratories, among others, that support decision-making.

Finally, chapter five presents the conclusions, fulfilling the specific goals.

Keywords: Biosimilar Drug, Biotechnology Drug, Balance of Trade, Import.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **- 7 -**

Lista de figuras ..... **- 11 -**

Lista de tablas ..... **- 13 -**

Planteamiento del problema ..... **- 15 -**

Justificación ..... **- 18 -**

Objetivos ..... **- 21 -**

Objetivo General ..... **- 21 -**

Objetivos específicos ..... **- 21 -**

Antecedentes ..... **- 22 -**

1. Capitulo I. Normatividad para la aprobación de biosimilares en Colombia .. **- 31 -**
1.1 Antecedentes ..... - 31 -
1.2 Normativa Colombiana - Decreto 1782 de 2014 y procedimiento para la obtención del registro sanitario ..... - 35 -

2. Capitulo II. Actualidad del mercado de biosimilares ..... **- 40 -**
2.1 Mercado de biosimilares en Europa ..... - 40 -
2.2 Mercado de biosimilares en Estados Unidos ..... - 44 -
2.3 Mercado de biosimilares en Colombia ..... - 46 -

3. Capitulo III. Metodología ..... **- 53 -**
3.1 Modelo Regresión Lineal ..... - 57 -

4. Capitulo IV. Resultados ..... **- 59 -**
4.1 Aranceles para medicamentos biotecnológicos y biosimilares ..... - 59 -
4.2 Importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia . - 61 -
4.3 Importaciones en mercado de medicamentos biotecnológicos y biosimilares. - 62 -
4.3.1 Modelos de Regresión Lineal Múltiple Planteados ..... - 67 -
4.4 Actualización del mercado de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia ..... - 71 -

5. Conclusiones ..... - 85 -

A. Anexo: Medicamentos biosimilares aprobados por la EMA ..... - 88 -

B. Anexo: Biosimilares rechazados/retirados por la EMA..... - 93 -

C. Anexo: Biosimilares Aprobados por la FDA ..... - 95 -

D. Anexo: Valor total biotecnológicos y biosimilares en el mercado colombiano ... - 97 -

Bibliografía ..... - 111 -

Lista de figuras

Pág.

Ilustración 0-1 Clasificación de acuerdo con la categoría del medicamento. ..... - 16 -
Ilustración 0-2 Linea de tiempo y costos para el desarrollo de medicamentos biotecnológicos y biosimilares ..... - 20 -
Ilustración 0-3 Número de documentos por año "Biosimilar"; en SCOPUS ..... - 23 -
Ilustración 0-4 Documentos por país "Biosimilar"; en SCOPUS ..... - 24 -
Ilustración 0-5 Documentos por afiliación "Biosimilar"; en SCOPUS ..... - 25 -
Ilustración 0-6 Documentos por año "*Biosimilar Market*" en SCOPUS ..... - 26 -
Ilustración 0-7 Documentos por país *"Biosimilar Market"* en SCOPUS ..... - 27 -
Ilustración 0-8 Documentos por afiliación *"Biosimilar Market*" en SCOPUS ..... - 27 -
Ilustración 0-9 Correlación palabras claves ..... - 29 -
Ilustración 1-1 Resumen de directrices de la EMA relacionadas con el desarrollo y aprobación de biosimilares ..... - 32 -
Ilustración 1-2 Proceso para desarrollo de biosimilares ..... - 33 -
Ilustración 1-3 Linea de tiempo aprobación de biosimilares en la FDA, EMA y OMS (por sus siglas en ingle "*WHO*") ..... - 34 -
Ilustración 2-1 Tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) en el mercado farmacéutico de la UE ..... - 42 -
Ilustración 2-2 Número de biosimilares aprobados por año y su disponibilidad en el mercado para la UE ..... - 43 -
Ilustración 2-3 Ahorros anuales por la competición de biosimilares en la UE ..... - 44 -
Ilustración 2-4 Número de biosimilares aprobado en Estados Unidos por año y su disponibilidad en el mercado ..... - 45 -
Ilustración 2-5 Ventas históricas de biosimilares 2010-2019 y proyecciones de venta para 2020-2024 en Estados Unidos. ..... - 46 -
Ilustración 2-6 Exportaciones vs importaciones de medicamentos en Colombia periodo 2010-2018 ..... - 48 -
Ilustración 4-1. Puertos aduaneros y tipo de transporte usado para importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia ..... - 62 -
Ilustración 4-2 Top diez (10) capítulos arancelarios con mayores importaciones en Colombia, Valores presentados en CIF (COP) ..... - 63 -
Ilustración 4-3 Importaciones del sector farmacéutico según su código de partida y valor CIF (COP) para el año 2021 en Colombia ..... - 64 -
Ilustración 4-4 Valor CIF(COP) por importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia entre 2015 y 2021 ..... - 65 -

Ilustración 4-5 Top diez (10) empresas importadoras de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia para 2021, valores presentados en CIF(COP) .....- 66 -
Ilustración 4-6 Top diez (10) países de origen de medicamentos biotecnológicos y biosimilares para Colombia en 2021, valores en CIF (COP) .....- 67 -
Ilustración 4-7 Curva de Regresión Ajustada - Importaciones .....- 70 -
Ilustración 4-8 Curva de Regresión Ajustada - Importaciones .....- 71 -
Ilustración 4-8 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Enoxaparina sódica- 79 -
Ilustración 4-9 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Insulina Glargina....- 81 -
Ilustración 4-10 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Rituximab.....- 83 -

Lista de tablas

Pág.

Tabla 0-1. Términos de búsqueda..... - 28 -
Tabla 1-1 Atributos del medicamento objeto de solicitud..... - 36 -
Tabla 1-2 Requisitos de Información común a las tres rutas. ..... - 37 -
Tabla 1-3 Información especificada solicitada para aprobación de medicamentos biológicos según ruta..... - 38 -
Tabla 2-1 Diferencias porcentuales de los precios de Colombia con respecto a los demás países ..... - 49 -
Tabla 2-2 Comparación de precios de agentes biológicos AR registrados entre 1998 y 2019 en Brasil, Colombia, España, Estados Unidos (US) y México, presentado en $US y PPA..... - 50 -
Tabla 4-1 Gravamen general para medicamentos biotecnológicos y biosimilares..... - 60 -
Tabla 4-2 Puertos vigentes para ingreso de medicamentos biotecnológicos y biosimilares. ..... - 61 -
Tabla 4-3 Coeficientes de Correlación ..... - 68 -
Tabla 4-4 Estadísticas Regresión Modelo 1 ..... - 69 -
Tabla 4-5 Estadísticas Regresión Modelo 2 ..... - 70 -
Tabla 4-6 Medicamentos biotecnológicos y biosimilares presentes en Colombia (2022), Estados unidos y la Unión Europea..... - 72 -
Tabla 4-7 Valor total facturado por medicamentos biotecnológicos y biosimilares, según CUMATC, tipo de operación y actor ..... - 77 -
Tabla 4-8 Total unidades facturadas de medicamentos biotecnológicos y biosimilares según CUMATC, tipo de operación y actor..... - 78 -
Tabla 4-9 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para compuesto activo de enoxaparina sódica..... - 80 -
Tabla 4-10 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para compuesto activo de Insulina Glargina ..... - 82 -
Tabla 4-11 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para el compuesto activo de Rituximab ..... - 83 -
.

Planteamiento del problema

Para entender el problema es necesario comprender la diferencia entre: medicamentos biológicos, medicamentos biotecnológicos, biotecnológico original o producto de referencia y biosimilar.

Según el decreto 1782 de 2014 elaborado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014b):

> Los medicamentos biológicos son 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 Desoxirribonucléico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos (p. 2-3).

Mientras que un biosimilar es un medicamento biotecnológico que contiene una copia del principio activo del producto biotecnológico original o producto de referencia, el cual ha expirado su patente y sus diferencias físicas y bioquímicas son pequeñas sin comprometer la calidad, eficacia y seguridad como se puede observar en **Ilustración 0-1** , lo cual permite eventualmente su autorización (Corporación Biointropic; Universidad EAFIT; Science

innovation link office (SILO), 2018) y comercialización, lo que está reestructurando el mercado global farmacéutico mediante la reducción de los precios de estos medicamentos (Ortiz-Prado et al., 2020).

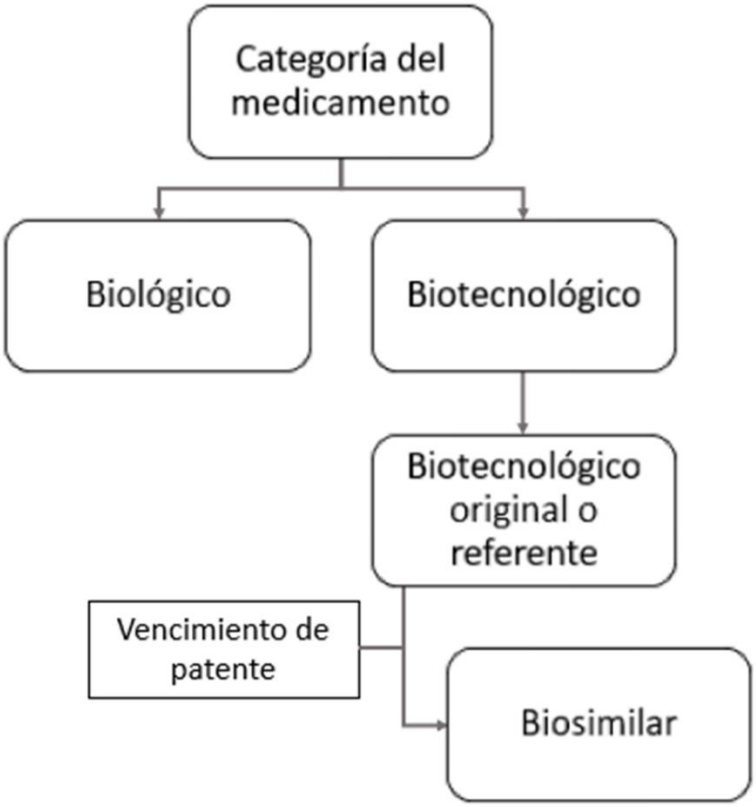

Ilustración 0-1 Clasificación de acuerdo con la categoría del medicamento.

Fuente: Elaboración propia.

Aunque Colombia no posee una industria biotecnológica por el momento para producir este tipo de medicamentos (Bernal-Camargo et al., 2018), en el sistema jurídico, el Ministerio de Salud y Protección Social Colombiano (MSPS) estableció un sistema regulatorio específico para el “registro sanitario de medicamentos biotecnológicos nuevos (pioneros) y conocidos (biosimilares)”, por medio del Decreto 1782 de 2014 que establece los requisitos y procedimientos para las evaluaciones farmacéuticas y farmacológicas de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014b), otorgando ante el Instituto Nacional de Vigilancia de

Medicamentos y Alimentos (INVIMA) la autorización para la importación y venta de estos medicamentos.

Observando la balanza comercial (diferencia entre importaciones y exportaciones) del sector farmacéutico en Colombia, para el año 2019 se realizaron importaciones por $USD 2.964 millones, mientras que para exportaciones se realizaron $USD 368 millones (ANDI Cámara de la Industria Farmacéutica, 2018), presentando balanza comercial negativa. Esta diferencia produce un déficit (Clavijo, 2015), que puede afectar las cuentas corrientes del país. Este suceso se repitió en el año 2021, donde se importaron en el sector de productos medicinales y farmacéuticos $USD 3.255 millones y se exportó $USD 275 millones en medicamentos entre enero y octubre del mismo año (Oficina de Estudios Económicos, 2021), sin embargo, los datos reportados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) y por la Cámara de la industria farmacéutica de la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI) no están diferenciados para los medicamentos y su efecto no está cuantificado.

Con el objetivo de investigar la problemática expuesta por la ANDI, se propone identificar el efecto financiero por el ingreso de biosimilares en el mercado de las importaciones en Colombia.

Justificación

El mercado global de medicamentos biotecnológicos en 2020 se valoró en $USD 320 mil millones (IQVIA, 2021a). En 2013, el sector farmacéutico de medicamentos de origen biológico en Colombia fue el que más creció, representando cerca del 30% del mercado, con un valor anual de 2 billones de pesos colombianos (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014a).

Así mismo, el gasto en salud en Colombia para 2017 fue del 7,2% del Producto Interno Bruto (PIB), mientras que el de países pertenecientes a la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) se ubicó en 8,8% (Nonsoque, 2019), sin embargo, el país ha presentado un aumento frente a este indicador debido a que en 2019 se presentó una participación del 7,7%, un punto por debajo del promedio de la OCDE (OCDE, 2021).

De igual manera, las importaciones de medicamentos en Colombia han mostrado un aumento considerable. Para 2012, el 21% de unidades correspondía a medicamentos importados, pero para 2018 esta cifra aumento hasta 31%, lo cual representa un 65% del valor vendido, es decir, $COP 9600 millones, evidenciando el aumento progresivo de medicamentos importados. Además, como lo expresa la universidad ICESI en la revista cuestión salud, el sector atraviesa “un proceso de desnacionalización de farmacéuticas,

dado por la compra de empresas nacionales productoras de genéricos por parte de multinacionales” (ICESI, 2019).

Según registros, hasta 2017, el acceso al mercado de biosimilares ha recibido poca atención en la literatura económica de la salud, a excepción de estudios que han simulado o calculado ahorros generados por uso de biosimilares en lugar de productos biológicos de referencia (Simoens et al., 2017). Sin embargo, el vencimiento de patentes de estos medicamentos tendría un mayor impacto en el periodo 2016-2020 que en los cinco años anteriores, y se pronostica un mayor impacto de los productos biológicos (IMS Institute for Healtcare informatics, 2015). En 2014, cuatro de los cinco medicamentos más vendidos en el mundo fueron biotecnológicos utilizados para tratar enfermedades mediadas por el sistema inmunitario, incluidos adalimumab, infliximab, rituximab y etanercept con ventas de US$12,5, US$9,2, US$8,7 y US$8,5 mil millones, respectivamente (Alex Philippidis, 2014), por lo que una posible forma de reducir el gasto en medicamentos biotecnológicos es el uso de biosimilares (Haustein, 2012).

Otro factor para tener en cuenta es entender por qué un biosimilar es, en términos generales, de menor precio que un medicamento biotecnológico. Esto se debe a factores como el tiempo de investigación y desarrollo, las pruebas clínicas a elaborar y la introducción al mercado, esto se puede observar en la **Ilustración 0-2**, donde el desarrollo de un medicamento biotecnológico es de aproximadamente 12 años y de un biosimilar es de 7 años.

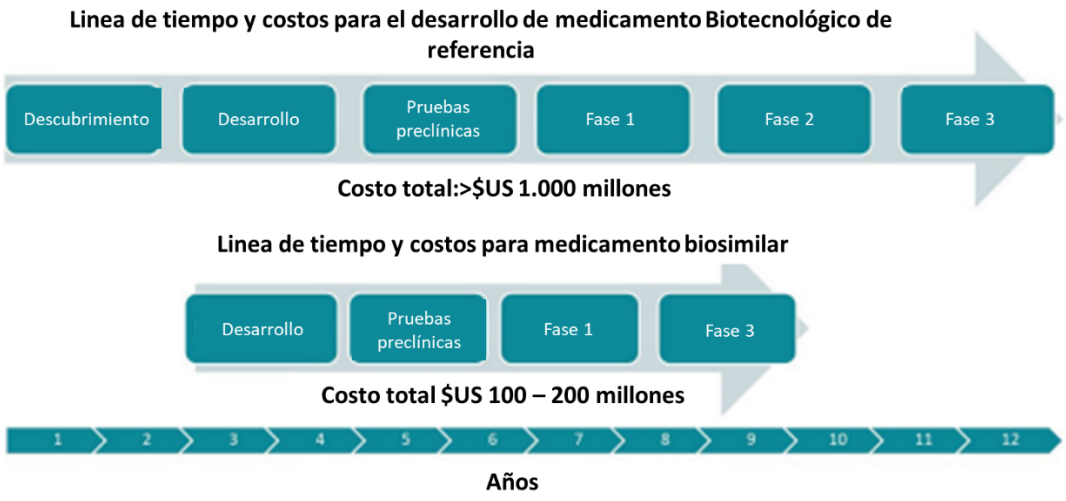

Ilustración 0-2 Linea de tiempo y costos para el desarrollo de medicamentos biotecnológicos y biosimilares

Fuente: Adaptado de (Agbogbo et al., 2019)

Objetivos

Objetivo General

Identificar el efecto financiero por el ingreso de biosimilares en el mercado de las importaciones en Colombia.

Objetivos específicos

- Analizar el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia.
- Determinar el volumen de medicamentos biotecnológicos en el mercado colombiano.
- Determinar los efectos financieros derivados por el ingreso de biosimilares en las importaciones colombianas.

Antecedentes

Con el objetivo de conocer la literatura presente sobre la problemática planteada en la presente investigación, se realizaron búsquedas en el portal SCOPUS utilizando los términos de consulta que serán presentados a continuación.

En primer lugar, se realiza una búsqueda de documentos con el término “Biosimilar” obteniendo los resultados que se observan en la **Ilustración 0-3**, donde se puede evidenciar una tendencia creciente por la investigación y publicación de hallazgos en este tema, siendo Estados Unidos, Reino Unido y Alemania los países referentes en investigación, como se observa en la **Ilustración 0-4**.

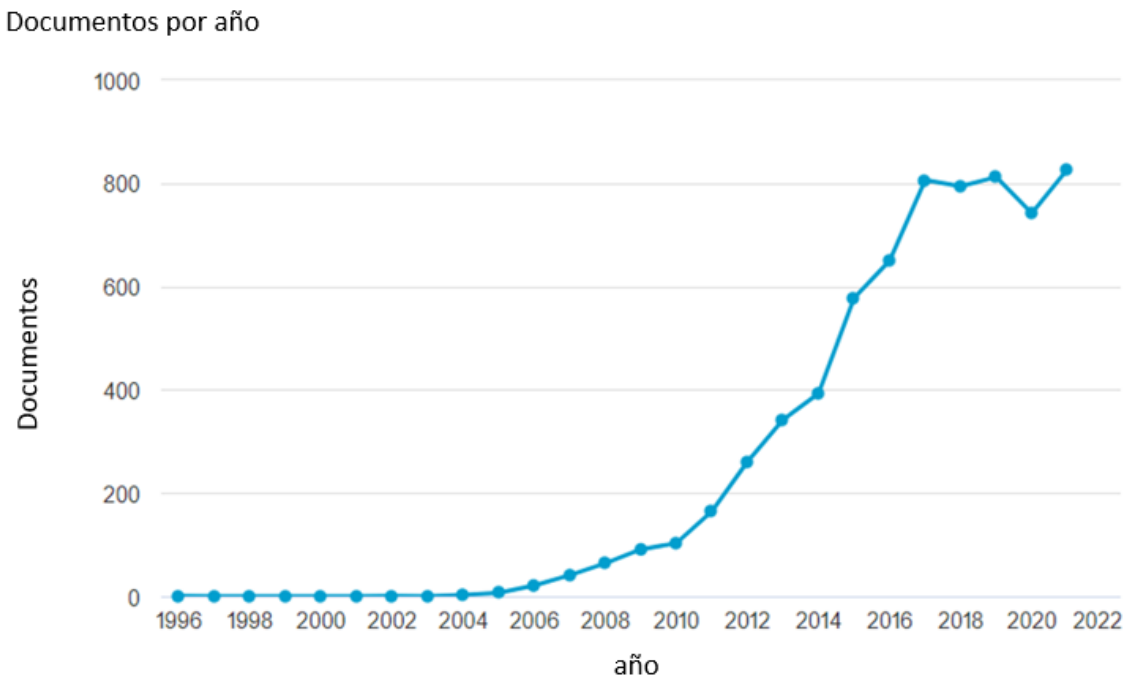

Ilustración 0-3 Número de documentos por año “Biosimilar”; en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

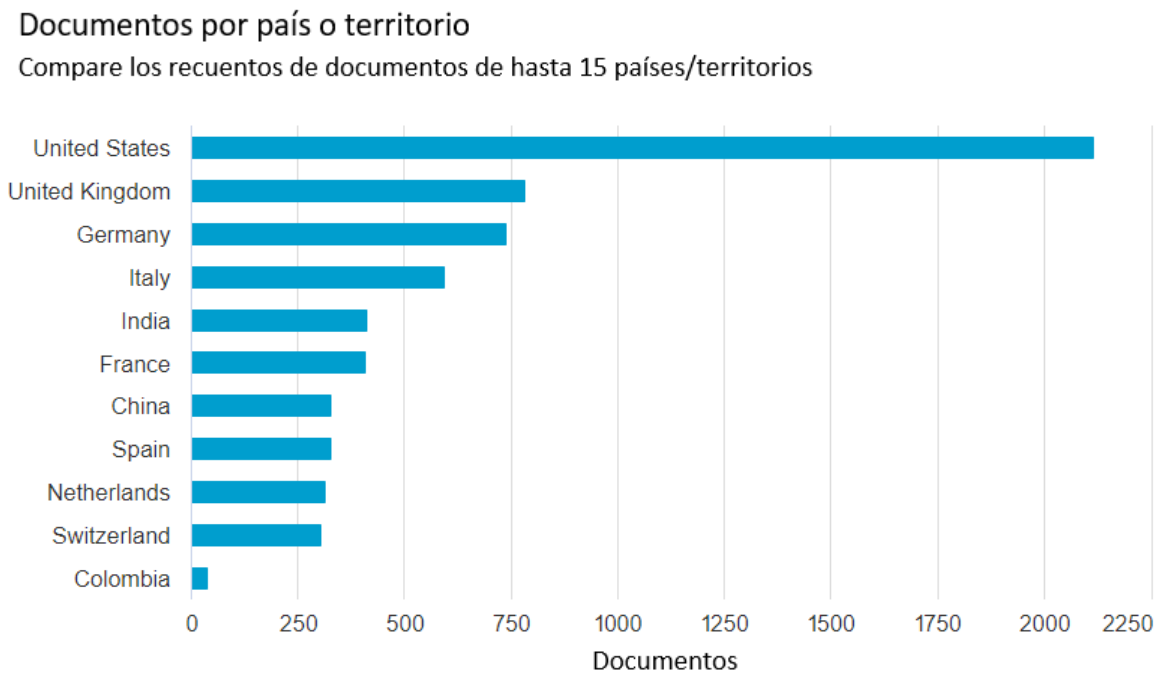

Ilustración 0-4 Documentos por país “Biosimilar”; en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

Así mismo, es interesante analizar que el mayor número de investigaciones realizadas tiene como afiliación la compañía farmacéutica Pfizer, seguida de Amgen, como se observa en la **Ilustración 0-5**.

Ilustración 0-5 Documentos por afiliación “Biosimilar”; en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

Luego de conocer las investigaciones publicadas de forma general sobre el término de interés, se procede a realzar el mismo ejercicio con el término de búsqueda *“Biosimilar Market”*, con el objetivo de tener un panorama más detallado de la investigación. Se evidencia un comportamiento esperado, donde se reduce significativamente el número de publicaciones, sin embargo, sigue presentado una tendencia creciente, que respalda nuevamente el interés de la comunidad académica por analizar este fenómeno, como se observa en la **Ilustración 0-6**.

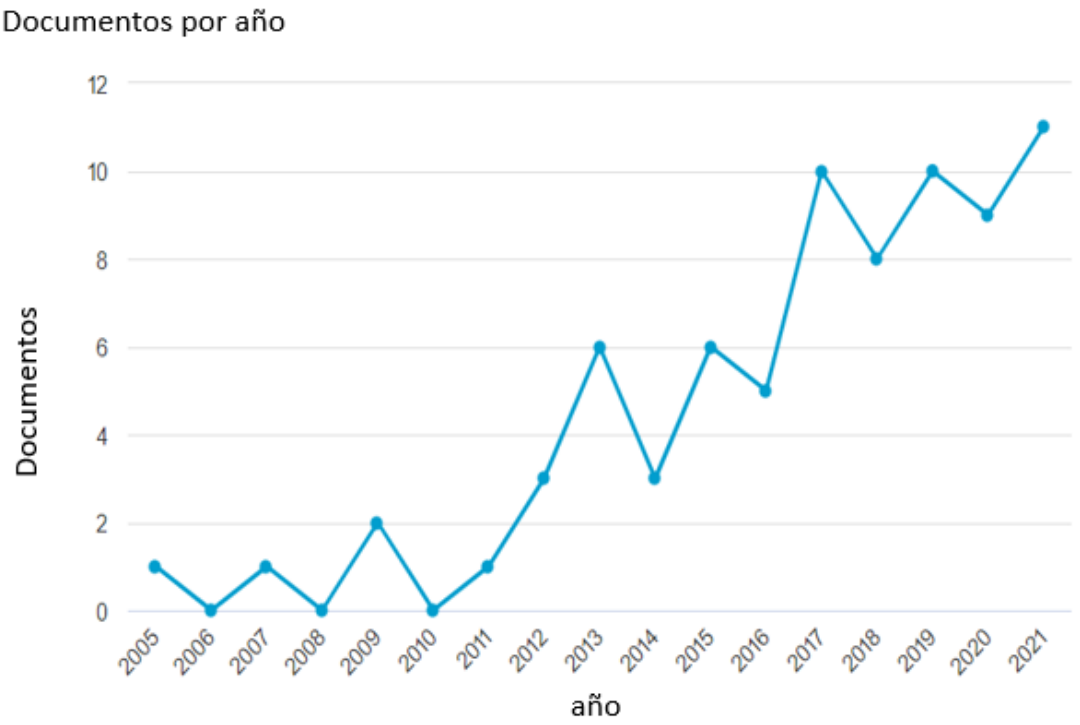

Ilustración 0-6 Documentos por año "*Biosimilar Market*" en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

Nuevamente Estados Unidos y Reino Unido son países pioneros en la investigación del tema de interés, esta vez seguidos de Bélgica como se observa en la **Ilustración 0-7**. Finalmente, se analiza la afiliación de los autores que generan las publicaciones donde se obtiene un hallazgo interesante, esta vez no son los laboratorios farmacéuticos quienes lideran las publicaciones, sino afiliados a universidades que reflejan nuevamente la pertinencia de desarrollar la investigación desde un ámbito regional, siguiendo parámetros de universidades internacionales como se observa en la **Ilustración 0-8**.

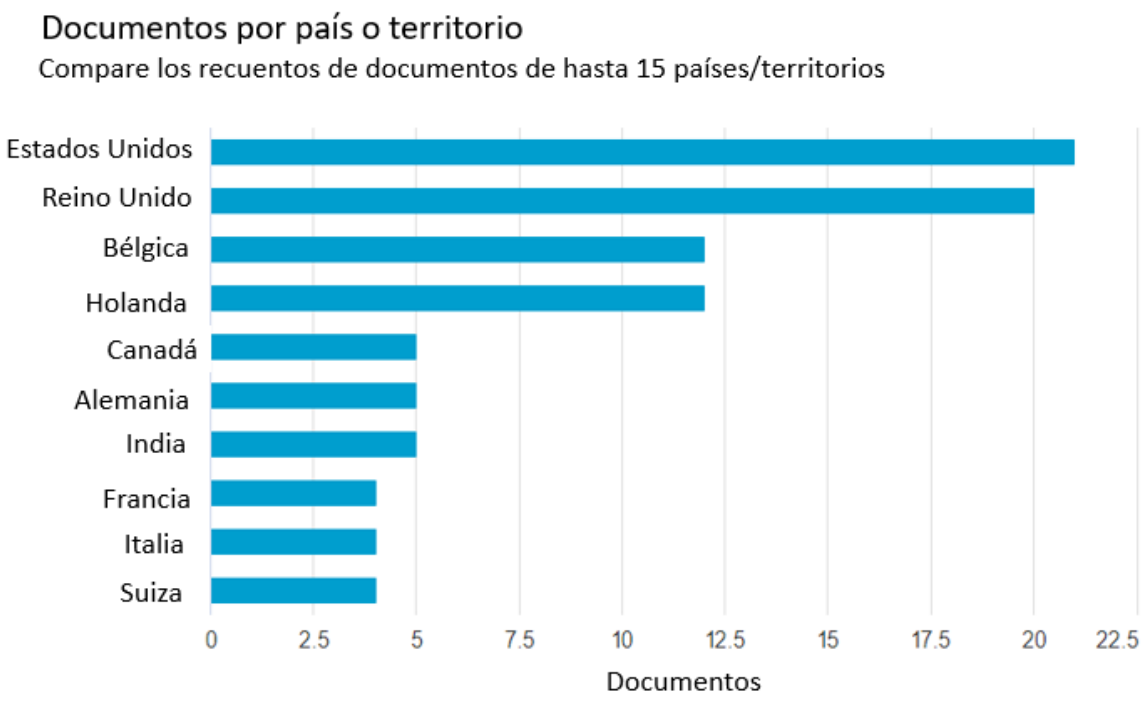

Ilustración 0-7 Documentos por país *"Biosimilar Market"* en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

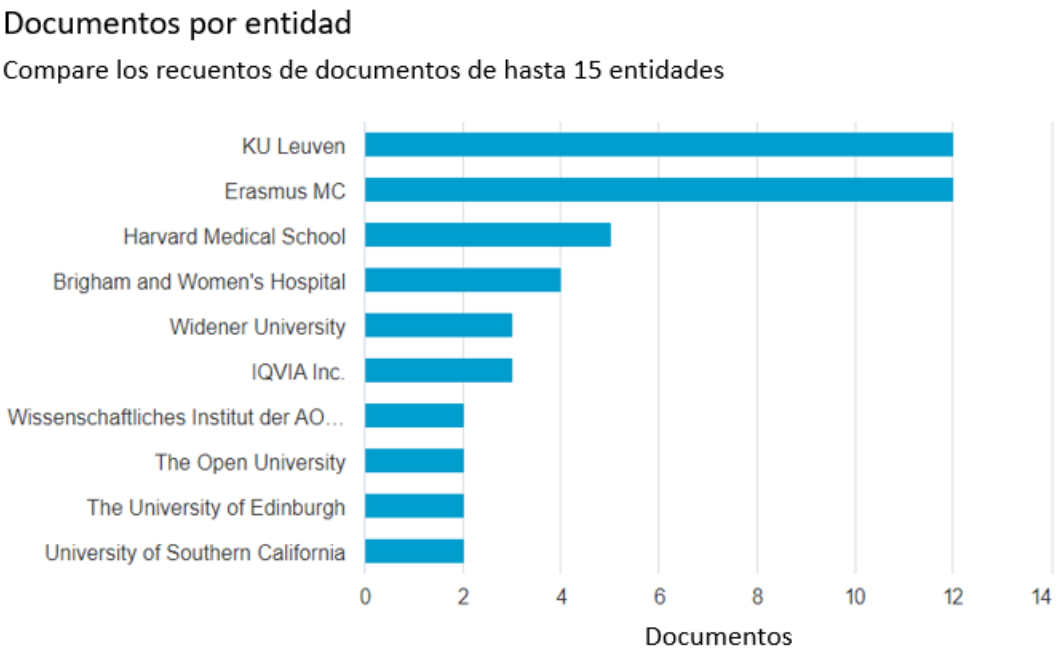

Ilustración 0-8 Documentos por afiliación *"Biosimilar Market*" en SCOPUS

Fuente: SCOPUS

Luego de realizar la búsqueda en el portal SCOPUS y reconocer la importancia y pertinencia del tema a tratar, se procedió a realizar un esfuerzo similar con otras bases de datos. A continuación, en la **Tabla 0-1**, se presentan los términos consultados junto con sus respectivas bases de datos:

Tabla 0-1. Términos de búsqueda

Base de Datos	Términos de búsqueda
ELSEVIER	"Biosimilar, Market"
Dialnet	"Producto Biológico, Biosimilar"
Pubmed	"Biosimilar, Market, Biosimilarity"
Taylor and Francis	"Biosimilar, Market"
Research Gate	"Biosimilar, Market"
Science Direct	"Biosimilar, Market"
Dove press	"Biosimilar, regulatory"
Springer	"Biosimilar, market, Regulatory"
Journal of Health Care Law and Policy	"Biosimilar"
Generics and Biosimilars Initiative Journal	"Biosimilar"
Departamento Nacional de Planeación-Colombia	"Bioeconomía"

Fuente: Elaboración propia

Con el objetivo de tener una interpretación visual de las palabras claves relacionadas en los artículos resultantes de las búsquedas, que permita conocer la evolución en el tiempo y además presentar una perspectiva de la realidad actual, se presenta la **Ilustración 0-9** donde se observa que la mayor parte de los artículos tienen como palabra clave biosimilar o biosimilares, sin embargo, se tienen hallazgos interesantes. Como es posible observar, en color amarillo se encuentran las palabras claves relacionadas de los artículos más recientes, donde se puede observar "*biosimilar agents", "biosimilar insulin", "europe", "Access" y "prices"* entre otros, lo que permite tener una aproximación de cómo se abordará la problemática conociendo los antecedentes de esta.

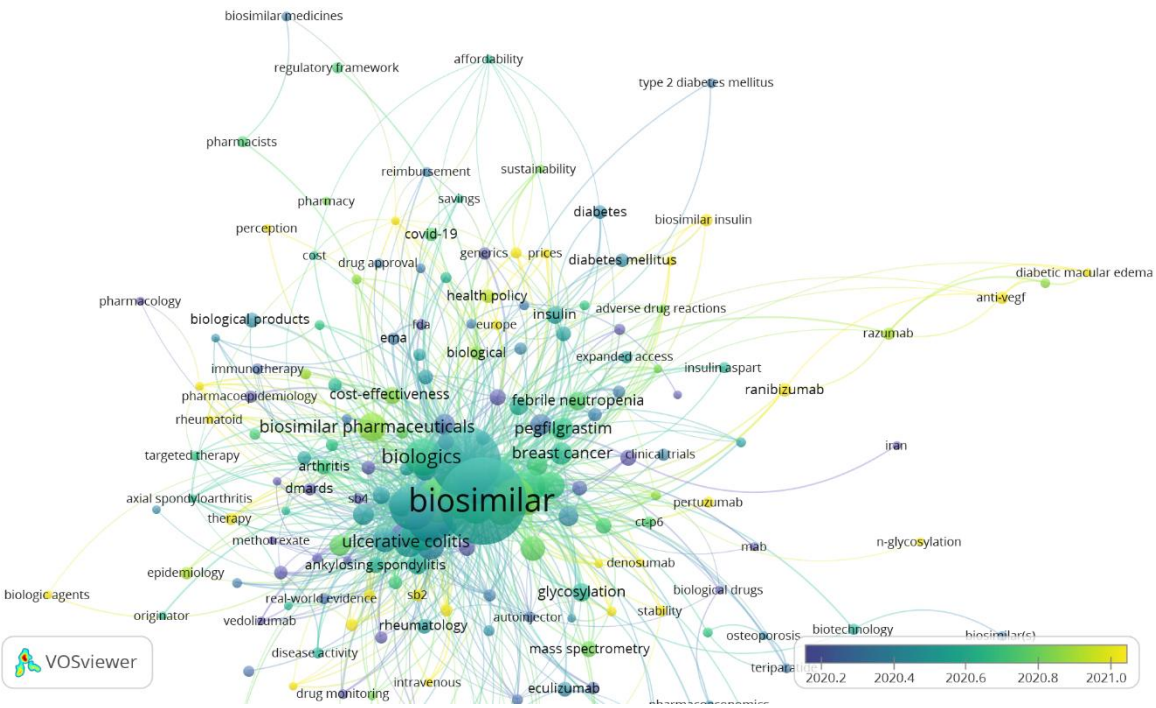

Ilustración 0-9 Correlación palabras claves

Fuente: Elaboración propia

Como resultado se obtuvo información sobre los mecanismos para el ingreso de medicamentos biosimilares, las entidades regulatorias sobre este tema y los beneficios obtenidos al ingresar biosimilares al mercado. A continuación, se presenta información relevante para dar respuesta a la pregunta preliminar y las principales conclusiones de la revisión bibliométrica.

Para el ingreso de biosimilares en los países es necesaria una entidad regulatoria que avale el ingreso, seguridad y eficacia de cada medicamento. Las entidades regulatorias como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), son tomadas como guías para los demás países en el proceso de aprobación medicamentos biosimilares (Azevedo et al., 2014; Rathore et al., 2019). En el caso de Colombia, su entidad regulatoria es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (Bernal-Camargo et al., 2018; Kang et al., 2020), quien regula la fabricación, importación, transformación y comercialización de

productos farmacéuticos, siguiendo las guías presentadas por la FDA y la EMA (Milena et al., 2012), realizando una rigurosa evaluación que otorga el registro sanitario o licencia de comercialización; sin embargo, en 2018 Colombia posee solo 1 medicamento biosimilar aprobado por la FDA, 4 aprobados por la EMA y alrededor de 7 medicamentos que no están aprobados por ninguna de las dos entidades (Bernal-Camargo et al., 2018).

La introducción de biosimilares en los mercados del mundo ha tenido cierto éxito en aumentar competencia en los mercados, incrementar en el valor de las importaciones, que a su vez presenta cambios en la balanza comercial y genera reducción de costos sanitarios.

Esta opción puede volverse más frecuente a corto plazo, debido al ahorro económico al reconocer los costos de productos biosimilares y reducir el costo de las terapias dependientes de estos fármacos (C, Molina P, Andrés J, 2017; Joseph, 2016; Mewies & Mewies, 2019; Simoens & Vulto, 2021).

1. Capitulo I. Normatividad para la aprobación de biosimilares en Colombia

1.1 Antecedentes

La Unión Europea (UE) fue la primera entidad en adoptar el concepto de "medicamentos biológicos similares" bajo la legislación en la directiva 2001/83/EC (Sharma et al., 2020), de igual forma la UE son pioneros en elaborar una guía para el examen y aprobación de biosimilares, suceso que ocurrió en 2004 estableciendo que la EMA estaría encargada de la aprobación (Rathore & Bhargava, 2020). Sin embargo, no fue hasta 2005 que se emitió el marco legal y regulatorio para la aprobación de estos medicamentos en la UE, bajo el artículo 6 de Regulación (EC) No. 726/2004 (Patel et al., 2017) permitiendo así el ingreso un año después del primer biosimilar *Omnitrope*® cuyo compuesto activo es la somatotropina (Gherghescu & Delgado-Charro, 2021).

La EMA estableció mediante este marco legal los estudios necesarios de comparabilidad entre biosimilares y productos de referencia, presentando antecedentes de directrices estrictas y recomendadas, al analizar cada uno de los casos y considerar de forma individual diversidad y complejidad de productos biotecnológicos (Tzeng, 2010). En 2006 se desarrollaron dos directrices más específicas relacionadas con calidad y pruebas clínicas y no clínicas a desarrollar con los biosimilares, como se observan en la **Ilustración 1-1**.

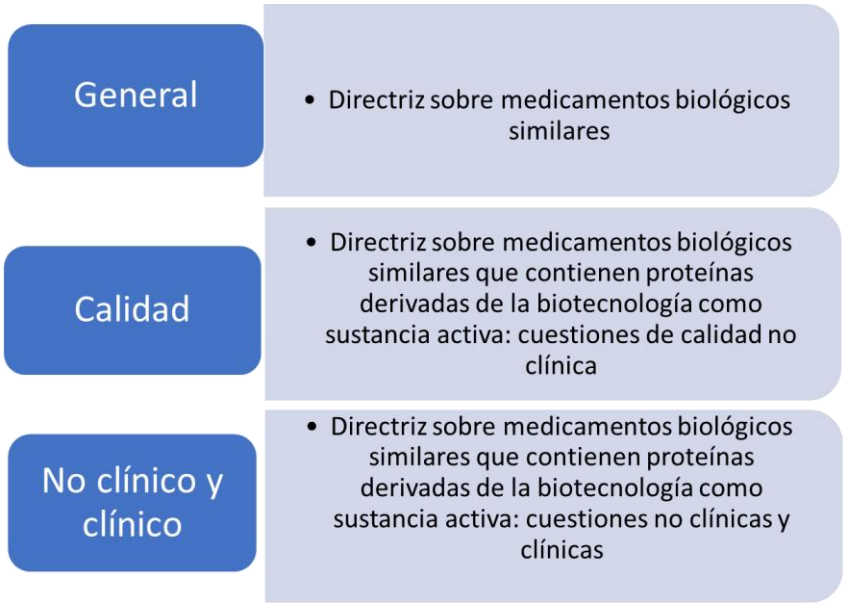

Ilustración 1-1 Resumen de directrices de la EMA relacionadas con el desarrollo y aprobación de biosimilares

Fuente: Adaptado de Schiestl et al. (2017)

Agencias regulatorias como la FDA, han adoptado las directrices de la EMA como base en su regulación (Sharma et al., 2020). En 2009 el congreso de Estados Unidos desarrolló la Ley de innovación y competencia de precios de productos biológicos (BPCI) permitiendo a la FDA la aprobación de medicamentos biosimilares (Gherghescu & Delgado-Charro, 2021), para 2015 la FDA aprobó el primer biosimilar bajo el nombre de *Zarxio*® el cual su compuesto activo es filgrastim (Schiestl et al., 2017).

Los requisitos para desarrollar y aprobar un biosimilar son diferentes de un producto químico tradicional, por lo que se requieren datos de bioequivalencia farmacológica por los organismos reguladores, basándose en técnicas analíticas de vanguardia para caracterizar medicamentos de referencia y biosimilares (Schiestl et al., 2017). En la **Ilustración 1-2** se presenta el proceso para el desarrollo de biosimilares establecido por la EMA.

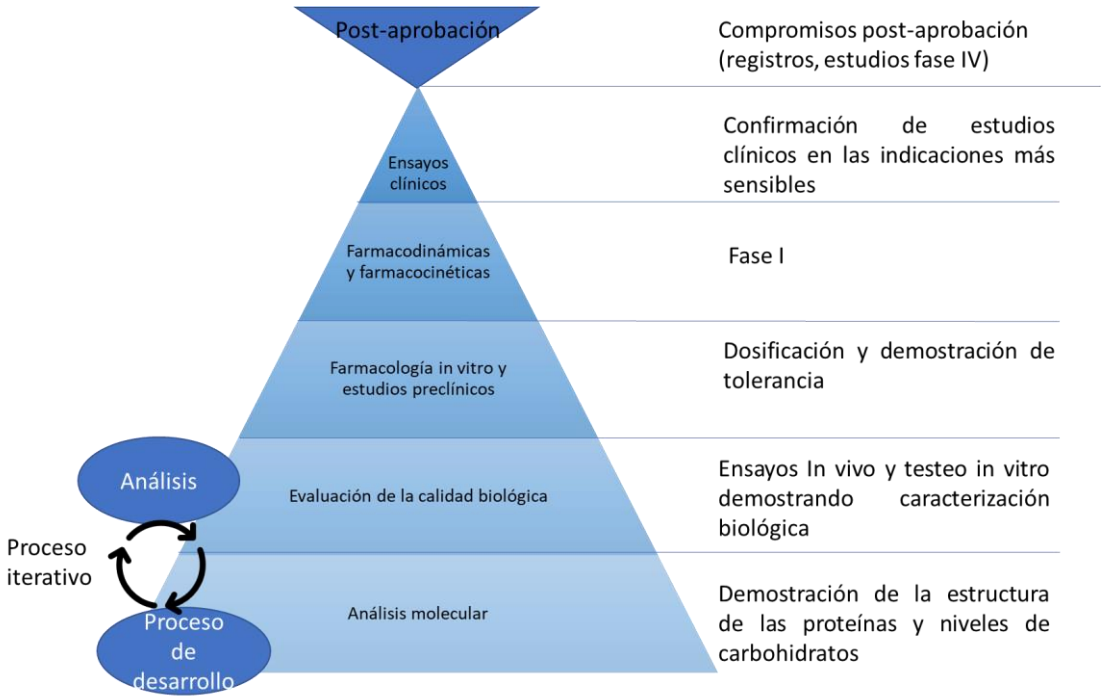

Ilustración 1-2 Proceso para desarrollo de biosimilares

Fuente: Adaptado de Schiestl et al. (2017)

La obtención de autorización de comercialización de biosimilares requiere un extenso y costoso proceso de desarrollo clínico y no garantiza automáticamente la sustituibilidad con el producto de referencia (Haustein, 2012). Sin embargo, una vez aprobado un biosimilar, no hay ningún requisito reglamentario para que su biosimilitud con el producto de referencia se demuestre nuevamente en cualquier otro instante (Kang & Knezevic, 2018).

Desde la adopción de las directrices de la UE, diversas autoridades reguladoras han adoptado normatividad sobre biosimilares, las cuales han basado sus directrices en las ya existentes producida por otras agencias, principalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero también por la UE y FDA (Kang et al., 2020).

La OMS tiene entre sus funciones establecer normas y estándares y promover y supervisar su aplicación, elaborando una serie de normas que contribuyen a la regulación de medicamentos biológicos en todo el mundo y a su vez, ayudar a los 194 países miembros

en la elaboración de directrices (Kang et al., 2021). Entre las directrices de la OMS sobre la evaluación de productos bioterapéuticos similares (SBPs) surge la necesidad de asegurar la calidad, seguridad y eficacia global de este tipo de medicamentos, establecidos a través del comité experto en estandarización biológica (ECBS) en 2009 (World Health Organization (WHO) TRS 977, 2009). Desde su implementación se han desarrollado talleres con entes reguladores y fabricantes de más de 60 países, donde se discuten las directrices de la OMS en cuanto al desarrollo, calidad y eficacia de los biosimilares (Kang et al., 2020).

A continuación, en la **Ilustración 1-3** se presenta una línea de tiempo general en la aprobación de biosimilares para dos entes regulatorios de referencia, empezando en 2005 con la Unión Europea.

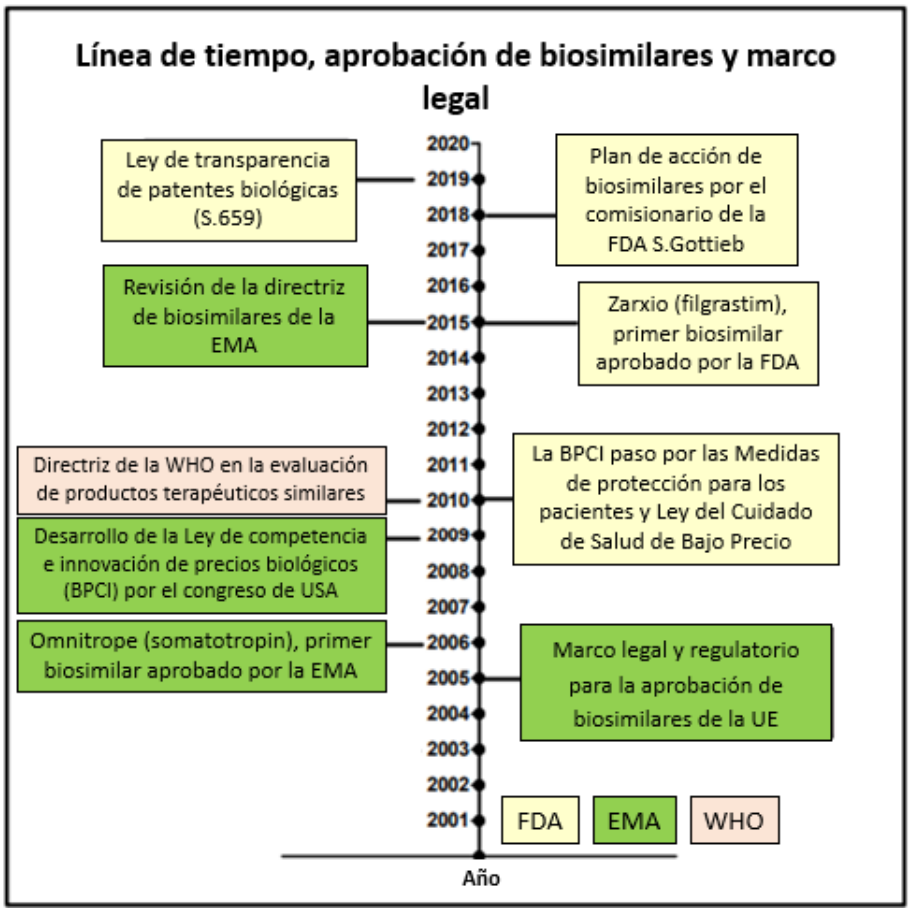

Ilustración 1-3 Linea de tiempo aprobación de biosimilares en la FDA, EMA y OMS (por sus siglas en ingle "*WHO*")

Fuente: Adaptado de (Gherghescu & Delgado-Charro, 2021)

1.2 Normativa Colombiana - Decreto 1782 de 2014 y procedimiento para la obtención del registro sanitario

El 18 de septiembre de 2014, el Ministro de Salud Alejandro Gaviria Uribe firmó el decreto 1782 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014b), en donde "se establecen los requisitos y procedimientos para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario", además se establecen las siguientes definiciones:

> Medicamentos biológicos: Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes como tejidos o células, componentes de 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 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 ADN recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos biológicos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos (p.2)
>
> Medicamento de referencia: Medicamento biológico cuyo registro sanitario ha sido autorizado por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) u otra agencia sanitaria de referencia, mediante un expediente completo y que se utiliza como comparador (p.3).

Para la obtención del registro sanitario para la comercialización de los medicamentos biológicos es necesario que el INVIMA realice la aprobación de las evaluaciones, farmacológica, farmacéutica y legal, además de revisar la información entregada por el solicitante para el medicamento en cuestión.

Según el artículo 4 del decreto 1782 de 2014 se define evaluación farmacológica como:

> El procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria se forma un juicio sobre la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación farmacológica de medicamentos biológicos es función privativa de las Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA o quien haga sus veces (p.3).

Para efectos de la evaluación farmacológica la información requerida por el ente regulador se expresa en la Tabla **1-1.**

Tabla 1-1 Atributos del medicamento objeto de solicitud.

1	**Eficacia:**
1.2	Indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias
1.2	Farmacocinética
1.3	Farmacodinamia
1.4	Dosificación
1.5	Relación beneficio-riesgo
2	**Seguridad:**
2.1	Efectos adversos
2.2	Inmunogenicidad
2.3	Condiciones de comercialización
2.4	Restricciones especiales
2.5	Relación beneficio-riesgo

Fuente: Elaboración propia a partir del Articulo 4 Decreto 1782 de 2014.

Donde, según Parágrafo 1 del Decreto 1782 de 2014:

> La aprobación de indicaciones deberá estar siempre soportada en evidencia sobre seguridad y eficacia. Esta evidencia puede corresponder al medicamento objeto de evaluación, y al conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico activo altamente similar. En las normas farmacológicas se incluirán todas las

indicaciones aprobadas para el conjunto de medicamentos que contengan un ingrediente farmacéutico altamente similar (p.3).

Para demostrar ante la Sala Especializada que el medicamento en cuestión a ser evaluado cumple los atributos del Articulo 4, se posee tres rutas distintas.

- Ruta del expediente completo.
- Ruta de comparabilidad.
- Ruta abreviada de comparabilidad.

Sin embargo, en cada una de ellas es imprescindible presentar la información general de la **Tabla 1-2** descritas en el Artículo 6, referida al medicamento objeto de la solicitud, además de la información específica según la ruta.

Tabla 1-2 Requisitos de Información común a las tres rutas.

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

Fuente: Elaboración propia a partir del Articulo 6 Decreto 1782 de 2014.

Los criterios de calidad, seguridad y eficacia para la evaluación farmacológica serán independientes de la forma en que se presente la información. Como se expresó anteriormente, cada ruta requiere información adicional al artículo 6, los cuales se presentan en la **Tabla 1-3**

Tabla 1-3 Información especificada solicitada para aprobación de medicamentos biológicos según ruta.

Información específica solicitada según la ruta	
Ruta del expediente completo	Para la evaluación del medicamento biológico, se requiere que el solicitante presente estudios preclínicos (tanto in-vivo como in-vitro) y ensayos clínicos que evalúen los desenlaces clínicos relevantes del medicamento.
Ruta de la comparabilidad	Para la evaluación del medicamento biológico, se requiere que el solicitante presente los resultados de un ejercicio de comparabilidad entre el medicamento biológico objeto de evaluación y un medicamento biológico de referencia. Si el solicitante utiliza un medicamento de referencia aprobado por una agencia sanitaria distinta al INVIMA, la Sala Especializada aceptará dicho medicamento siempre y cuando provenga de los siguientes países y autoridades sanitarias: ▪ Los señalados en artículo 27 del Decreto 677 de 1995, o la norma que la modifique, adicione o sustituya. ▪ La EMA, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT). ▪ Los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE).
Ruta abreviada de comparabilidad	Si el ingrediente activo del medicamento objeto de solicitud ha sido debidamente caracterizado, cuenta con un perfil de seguridad y eficacia documentado y comprobado, tiene un amplio historial clínico y una información sólida sobre farmacovigilancia, entonces será considerado apto para su uso.

Fuente: Elaboración propia a partir del Articulo 7-9 Decreto 1782 de 2014

Como se observa en la **Tabla 1-3,** a través de ruta de comparabilidad y ruta abreviada de comparabilidad, Colombia basa la aprobación de medicamentos biológicos en si son aprobados en otros países de referencia, por lo que se amplía la oferta de estos medicamentos basados en otras agencias reguladoras.

Una vez presentada la información pertinente al medicamento, el INVIMA resolverá si otorga o no registro sanitario dentro del término de tres (3) meses, contados a partir de la aprobación de la evaluación farmacológica.

2. Capitulo II. Actualidad del mercado de biosimilares

2.1 Mercado de biosimilares en Europa

En el continente europeo, los medicamentos biológicos representaron 40% del valor total de mercado en 2020. Aunque existen diferencias entre países, el gasto en medicamentos biotecnológicos innovadores o referentes, oscila entre 15% y 41% del gasto farmacéutico total (a precios de lista, sin descuentos). Por lo que la gestión de este segmento y su crecimiento se convierte, en un elemento crítico para un sistema sanitario sostenible (IQVIA, 2021a). Para 2019 un informe realizado por la consultora PwC, determino el aporte de la industria farmacéutica a la UE de €206.000 millones y generando un total de 2,5 millones de empleos (Riesgo, 2019), este aporte al continente implico el 1,25% PIB, el cual para 2019 es de €16,4 billones (Comisión Europea, 2019).

En 2006, los productos biofarmacéuticos ya representaban 12 % del valor de mercado de los productos farmacéuticos alemanes; en 2014, la cuota de mercado de los productos biofarmacéuticos había aumentado hasta el 22 %.(Daubenfeld et al., 2016), Para el 2021 los biosimilares representaron únicamente 4% del valor del mercado farmacéutico europeo, pero no dejan de desempeñar un papel importante al estimular la competencia en las áreas terapéuticas, donde los medicamentos originales han perdido exclusividad y han permitido ingreso de un biosimilar. Los biosimilares, representan 14% dentro del mercado accesible, y su presencia influye sobre el otro 86% del mercado por el efecto de la competencia; misma que tiene un impacto en precio, aumenta la garantía de suministro, mejora acceso de los pacientes a terapias biológicas y tiene beneficios adicionales si se aprovecha de manera efectiva (IQVIA, 2021a).

La accesibilidad al mercado de biosimilares reduce costo de adquisición de este tipo de medicamentos para los pacientes y para el sistema de seguridad social, debido a que los biosimilares tengan un precio inferior al de su competencia entre un 15% y un 30% (Mellstedt, 2010)(Long et al., 2009).

Uno de los factores para evaluar crecimiento del mercado de biosimilares es a través de la tasa de crecimiento anual compuesta, también conocida como CAGR por las siglas en inglés –"*Compound Annual Growth Rate",* permitiendo calcular el crecimiento promedio en un periodo de tiempo determinado (Gordon, 2022). Como se observa en la **Ilustración 2-1** la CAGR para medicamentos biológicos es superior al mercado farmacéutico total de la UE y al mercado de moléculas pequeñas, conformado por medicamentos de síntesis química, por consiguiente este sector presenta un crecimiento favorable. Entre las expectativas de crecimiento de este mercado se espera que para el periodo entre 2017-2023, se alcance un CAGR del 29% (Rathore & Bhargava, 2020).

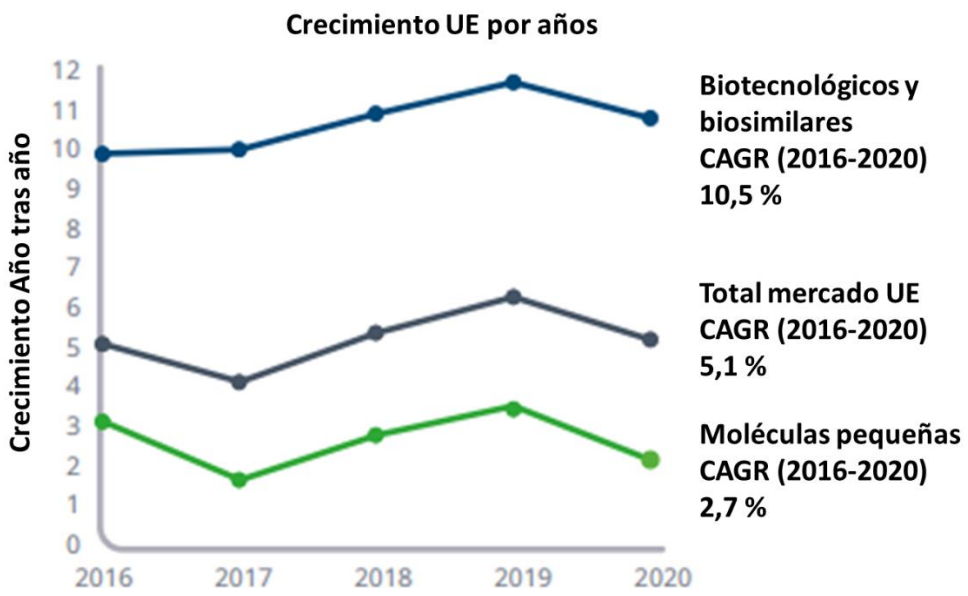

Ilustración 2-1 Tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR) en el mercado farmacéutico de la UE

Fuente: Adaptado de (IQVIA, 2021b)

Las versiones “replicadas” de los medicamentos biotecnológicos, también llamados “biosimilares” están presentes en el mercado europeo desde 2006, 2007 y 2008, para la hormona de crecimiento humano, agentes estimulantes de eritropoyesis y factores estimulantes de colonias de granulocitos respectivamente (Farfan-Portet et al., 2014), para enero 28 de 2022, la EMA ha aprobado 84 medicamentos biosimilares (**Anexo A**), sin embargo, ha retirado 14 de estos medicamentos (**Anexo B**), teniendo así actualmente en el mercado 70 biosimilares (GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative, 2022).

A continuación, en la **Ilustración 2-2** se presenta el número de biosimilares aprobados por año en la UE y su disponibilidad en el mercado.

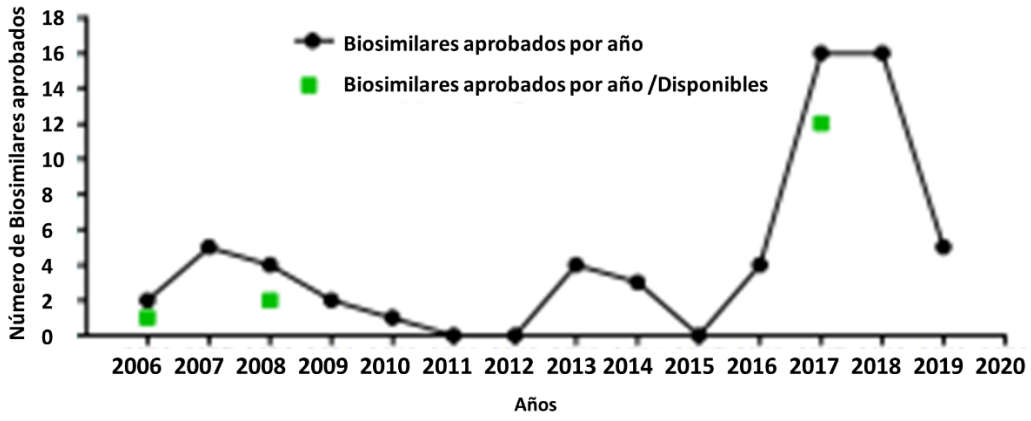

Ilustración 2-2 Número de biosimilares aprobados por año y su disponibilidad en el mercado para la UE

Fuente: Adaptado de (Gherghescu & Delgado-Charro, 2021)

Debido a que los biosimilares presentan un menor precio frente al producto de referencia, brindan ahorros a los presupuestos farmacéutico y apoyan la sostenibilidad del Sistema de Cuidado de la Salud. La comparación de precios en los países de la UE mostró que los biosimilares de rituximab (utilizados para tratar algunos tipos de cáncer, artritis, entre otras enfermedades) eran 39 % más baratos que rituximab de referencia a nivel de fabricante y 86% más barata a nivel minorista (Manova et al., 2018) además de generar una competencia en el mercado y reducir el precio de medicamentos biotecnológicos de referencia (Simoens & Vulto, 2021).

Un análisis de impacto presupuestario del biosimilar rituximab realizado en Italia en 2018, proyectó un ahorro de €153 millones en un periodo de 5 años, a su vez se determinó que la competencia de precios era el motor dominante del mercado y representaba 67% de los ahorros (Rognoni et al., 2018). Por su parte en el Reino Unido (UK), la aceptación del biosimilar infliximab (Utilizado para afecciones como la artritis y la psoriasis) generó 65% del ahorro y la competencia de precios componen 35% del ahorros desde marzo 2015 hasta febrero 2017, durante este periodo UK tuvo ahorros por £ 38,8 millones (Aladul et al., 2017).

Los ahorros anuales por competencia de biosimilares en Europa tienen valores cercanos a los € 6.000 millones para 2020, en la **Ilustración 2-3** se observan los ahorros generados en la UE por competición de biosimilares del mercado.

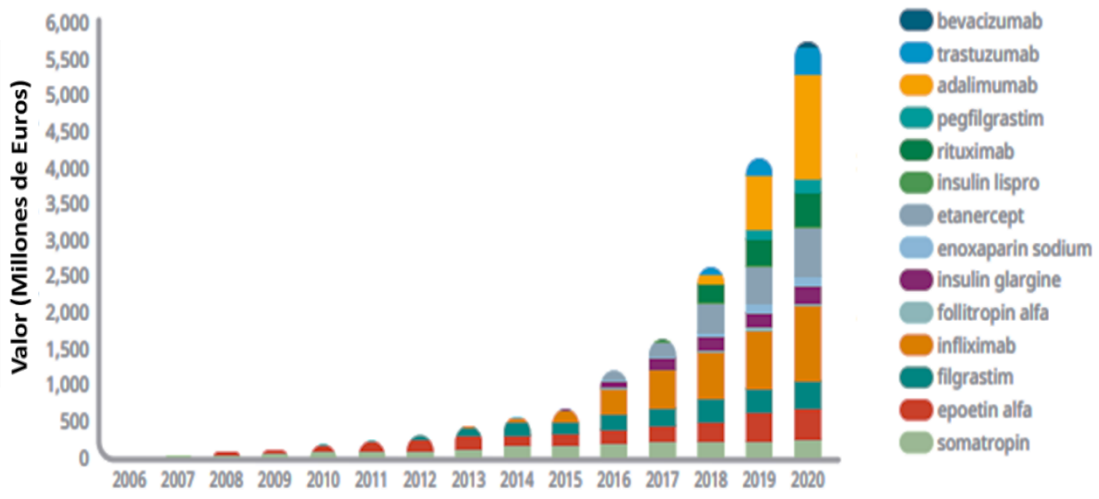

Ilustración 2-3 Ahorros anuales por la competición de biosimilares en la UE

Fuente: Adaptado de (IQVIA, 2021b)

2.2 Mercado de biosimilares en Estados Unidos

Aunque el éxito de los biosimilares ha mejorado, la tasa de éxito en el país norteamericano no ha sido alta. Las razones de esto son múltiples, incluida la complejidad de los procesos biofarmacéuticos y sus productos, y heterogeneidad inherente de estos productos, lo que dificulta mantener la misma pureza incluso a través del propio fármaco de referencia (Rathore et al., 2019).

Para abril del año 2022, la FDA cuenta con 35 biosimilares aprobados como se puede observar en el **ANEXO C**, sin embargo, un estudio realizado por Gherghescu & Delgado-

Charro (2021), evidenciaron que no todos los biosimilares aprobados estaban disponibles en el mercado como se muestra en la **Ilustración 2-4.**

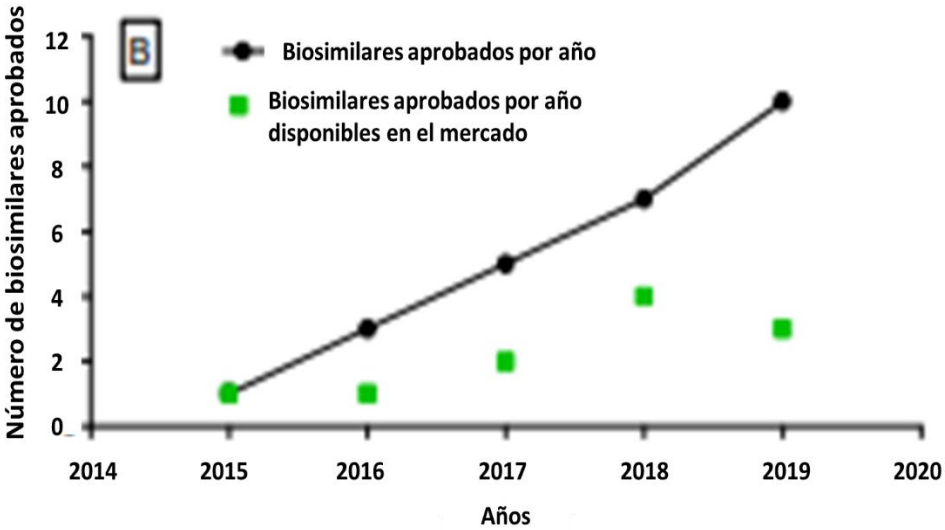

Ilustración 2-4 Número de biosimilares aprobado en Estados Unidos por año y su disponibilidad en el mercado

Fuente: Adaptado de (Gherghescu & Delgado-Charro, 2021)

Los medicamentos biotecnológicos representan 43% de los medicamentos a nivel de factura gasto en los Estados Unidos, alcanzando $ 211 mil millones de dólares en 2019, y creciendo a una tasa anual compuesta de 14.6% (CAGR) en los últimos cinco años (IQVIA, 2020). Las ventas totales de biosimilares podrían llegar a $ 80 mil millones en 2020-2024, incluidos $ 16- $ 36 mil millones en 2024 como se puede observar en la **Ilustración 2-5** , y se espera que los ahorros totales de biosimilares superen $ 100 mil millones en los próximos cinco años (IQVIA, 2020), equivalente al 0,47% del PIB de este país en 2022 (Data Commons Google, 2022).

Sin embargo, con el retraso en el acceso a biosimilares en los Estados Unidos comparado con los biosimilares aceptados en la UE, los planes de salud y las aseguradoras son menos optimistas sobre los ahorros que esperan a futuro (Mehr & Brook, 2019).

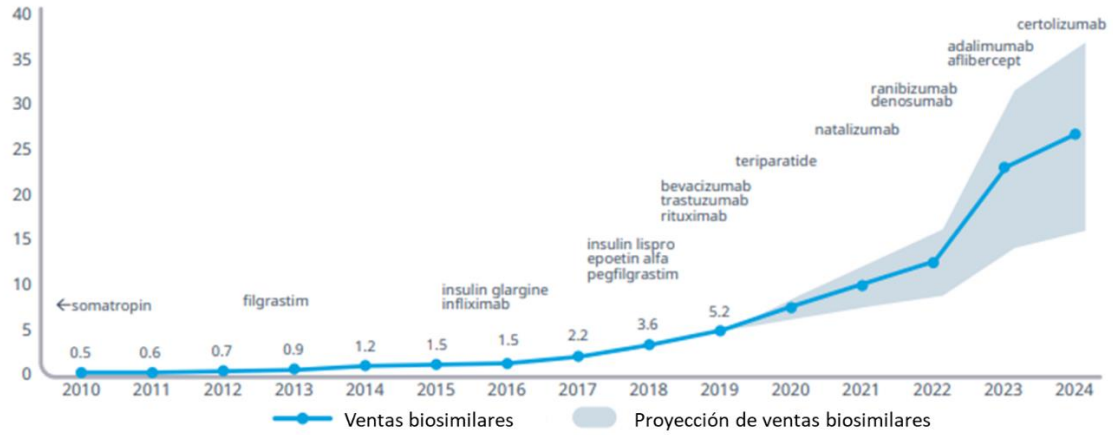

Ilustración 2-5 Ventas históricas de biosimilares 2010-2019 y proyecciones de venta para 2020-2024 en Estados Unidos.

Fuente: Adaptado de (IQVIA, 2020)

2.3 Mercado de biosimilares en Colombia

La industria farmacéutica es la actividad económica relacionada con la fabricación de medicamentos y productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos de plantas medicinales. Según indicadores de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística de Colombia (DANE), se evidencia el aumento de la esperanza de vida de la población, repercutiendo en los recursos destinados al diagnóstico y tratamiento del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en enfermedades crónicas y de alto costo. Asi mismo, se presenta “incremento en prescripción y uso de nuevas tecnologías como medicamentos biotecnológicos, biosimilares, entre otros” (Corporación Biointropic; Universidad EAFIT; Science innovation link office (SILO), 2018).

Sin embargo, las industrias farmacéuticas transnacionales han logrado posiciones dominantes en el sector a través de los tratados de libre comercio (TLC), amparándose en marcos legales que les permite vender productos a precios elevados, incluso más altos que en países desarrollados, impidiendo así el acceso a estos medicamentos y generando mayores gastos para el presupuesto nacional, como se menciona en la investigación de

Milena et al. (2012). Este tema ha sido objeto de debate en Colombia, como se menciona en la investigación de Milena (2012).

> En Colombia este tema ha generado controversia entre industrias farmacéuticas transnacionales y/o multinacionales y las industrias locales, las primeras bajo este criterio “frenan” el ingreso de competidores biotecnológicos que mejoren el acceso a la población y que contribuyan a la eficiencia del SGSSS (p.61).

La balanza comercial del sector farmacéutico en Colombia desde 2000 hasta 2019 enseña un evidente déficit comercial. Panorama que resalta aún más si se observa el comportamiento; mientras en 2005 el déficit comercial del sector farmacéutico colombiano alcanzaba $COP 1,05 billones, en 2016 ese mismo indicador fue de $COP 4,4 billones (Corporación Biointropic; Universidad EAFIT; Science innovation link office (SILO), 2018).

Como se observa en la **Ilustración 2-6,** mientras que las importaciones crecen desde 2014 hasta 2018 en 6,2 %, las exportaciones caen 9,4 % en el mismo periodo. En 2016 las exportaciones farmacéuticas alcanzaron un valor de $COP 1,4 billones, e importaciones con valor de $COP 5,8 billones. Esta balanza comercial del sector farmacéutico en Colombia continua siendo negativa, para el año 2019 se realizaron importaciones por un valor de $USD 2.964 millones, mientras que en exportaciones se realizaron $USD 368 millones (ANDI Cámara de la Industria Farmacéutica, 2018), por lo que este déficit para 2019 seria de $USD 2.596 millones, el equivalente a $COP 8,5 billones de pesos para el mismo periodo, lo que demuestra una tendencia en aumento del déficit, logrando para el periodo comprendido entre 2016 y 2019 duplicarse.

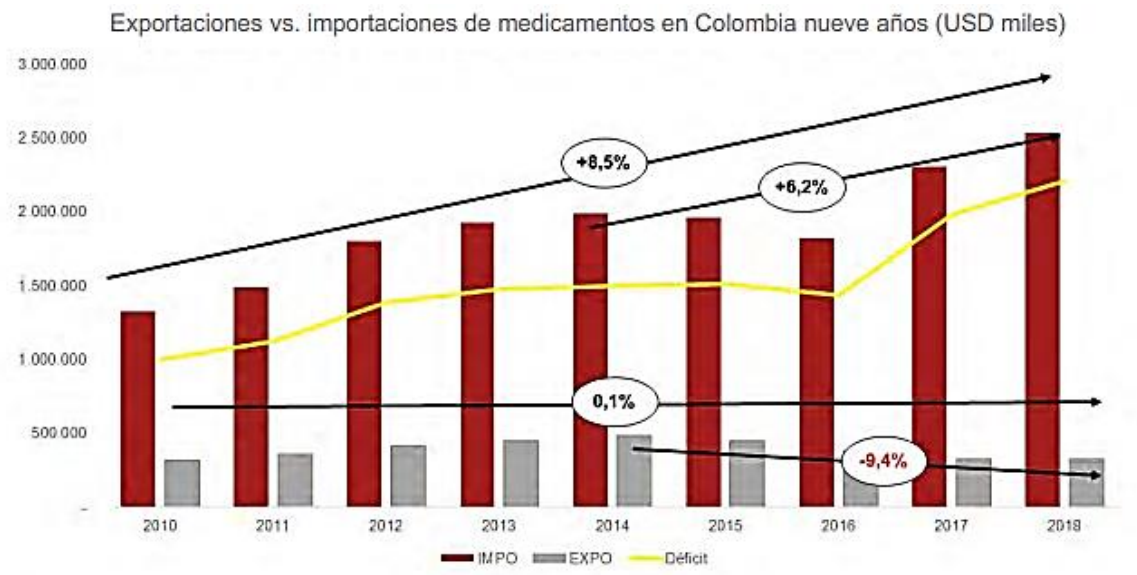

Ilustración 2-6 Exportaciones vs importaciones de medicamentos en Colombia periodo 2010-2018

Fuente: Comtrade 2018, como citó en (Ministerio de comercio, 2019)

Entre los medicamentos importados se encuentran biotecnológicos y biosimilares bajo las siguientes partidas arancelarias:

3002.15 “Productos inmunológicos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor:” en los ítems;

3002.15.10.00 “Para tratamiento oncológico o VIH”

3002.15.90.00 “Los demás”, Este tipo de medicamentos son utilizados para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunes.

Además, de tener precios altos e incidencia creciente de estas enfermedades en la población (Ministerio de comercio, 2019).

Durante el periodo 2008-2012, Colombia no tenía aún disponibilidad de medicamentos biosimilares, sin embargo, medicamentos biotecnológicos referentes se recuperaban mayoritariamente a través del Fondo de Solidaridad y Garantía (Fosyga) y representaban el mayor gasto en medicamentos, como el rituximab, la somatotropina, el infliximab, el

trastuzumab y el adalimumab (Steiner et al., 2012), utilizados para tratar enfermedades como el cáncer, la artritis y la psoriasis entre otras. Es importante mencionar que es necesario comparar los precios de los medicamentos biotecnológicos en Colombia con otros países ya que un mismo laboratorio puede tener precios diferentes en las regiones donde comercializa sus productos. Como ejemplo, el rituximab (usado en pacientes con linfoma no Hodgkin) cuesta 2,4 miligramos $COP 14.837.489 en Colombia, mientras que el precio promedio internacional es de $COP 5.662.991 según los datos del Observatorio del Medicamento 2011 (Vera, 2011).

Los precios de referencia de los medicamentos que se venden en Colombia se definen utilizando dos herramientas: precio minorista mediano en el mercado nacional y una comparación basada en precio minorista más bajo en al menos tres países (en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú y Uruguay) o de países de la OCDE. (Milena et al., 2012). Como se observa en la **Tabla 2-1**, el precio de rituximab es 214% más alto que el precio en Brasil, 400% más alto que en Perú y 1.217% más elevado que el cobrado en el Reino Unido para el año 2012.

Tabla 2-1 Diferencias porcentuales de los precios de Colombia con respecto a los demás países

Medicamento	ATC	Argentina (%)	Brasil (%)	Chile (%)	España (%)	Estados Unidos (%)	Perú (%)	Reino Unido (%)
Humira	Adalimubab	-27	-60,90		0,20		72,60	172,90
Remicade	Infliximab	-30	-35,20	44,30		121,50	32,00	94,20
Mabthera	Rituximab		214,20	273, 20	366,70		400,40	1217
Saizen	Somatotropina	-55,90	-46,60	193,40	14,10	14,70		17,10
Herceptin	Trastuzumab		-17,00	26, 20		59,90	56,80	123,20

Fuente: Adaptado de Zapata, Steiner, Bernal, Castillo y Garzón (2012), como citó en (Milena et al., 2012)

Sin embargo, con la entrada de biosimilares al mercado colombiano, se han reducido los precios de biotecnológicos de referencia, a su vez que los biosimilares presentan un menor costo, como se evidencia en la **Tabla 2-2**. Donde los precios entre países se basaron en paridad del poder adquisitivo (PPA).

Tabla 2-2 Comparación de precios de agentes biológicos AR registrados entre 1998 y 2019 en Brasil, Colombia, España, Estados Unidos (US) y México, presentado en $US y PPA

Drug	Dosage forms (DF)	US (US$/DF)	Spain (US$/DF)	PPP Spain	Brazil (US$/DF)	PPP Brazil	Colombia (US$/DF)	PPP Colombia	Mexico (US$/DF)	PPP Mexico
Abatacept	250 mg, injection powder	1167,3	447,2	636,5	450,2	812,5	324,4	823,8	431,8	902,5
Adalimumab	40 mg/0.8 mL (1 ea)	5411,3	1256,9	1788,9	2729,0	4925,6	796,4	2022,4	516,9	1080,5
Adalimumab (biosimilar)	40 mg/0.8 mL (1 ea)		1256,9	1788,9						
Baricitinib	2 mg tablets (30 tablets)	2240,4	1155,5	1644,4	920,9	1662,0			894,2	1869,0
Certolizumabe pegol	200 mg in 1 mL, injection, kit	9054,7	1164,4	1657,1	691,3	1247,7	703,5	1786,7	1059,4	2214,4
Etanercept	50 mg/mL (0.98 mL, 1 mL), Solution Prefilled Syringe, Subcutaneous	5411,2	848,7	1207,9	1255,1	2265,3	831,2	2110,8	1188,1	2483,4
Etanercept (biosimilar)	50 mg/mL (0.98 mL, 1 mL), Solution Prefilled Syringe, Subcutaneous		848,7	1207,9	899,1	1622,7	415,6	1055,4		
Golimumab	50 mg/0.5 mL (0.5 mL)	5030,1	1359,6	1934,9	1316,6	2376,2	829,4	2106,3	1298,2	2713,4
Infliximab	100 mg (1 ea)	1228,70	687,0	977,8	1365,5	2464,7	390,2	990,9	713,1	1490,4
Infliximab (biosimilar)	100 mg (1 ea)	997,4	568,8	809,5	862,8	1557,3			400,4	836,8
Rituximab	10 mg/mL (10 mL)	1998,7	633,5	901,6	673,9	1216,3	451,9	1147,6	865,9	1809,9
Rituximab (biosimilar)	10 mg/mL (10 mL)		546,5	777,8	404,9	730,7				
Tocilizumab	20 mg/4 mL (4 mL), Solution, Intravenous	476,9	215,3	306,3	165,8	299,3	97,2	246,9	192,6	402,6
Tofacitinib	5 mg tablets (60 tablets)	4687,3	1020,5	1452,4	1893,2	3417,1	810,2	2057,5	940,3	1965,3

Fuente: (Mosegui et al., 2021)

Analizando los datos presentados en la **Tabla 2-2**, en cuanto a precios de los medicamentos biotecnológicos y biosimilares, Estados Unidos es el país más caro entre los países analizados. El comportamiento de los precios de España parece intermedio en comparación con los tres países de América Latina, mientras Brasil tiene los precios más altos de Latinoamérica, seguido de México. Por su parte Colombia tiene precios más bajos entre estos países, pero España tiene los valores más bajos en PPA (Mosegui et al., 2021), por lo que Colombia ha presentado una disminución de precios comparado con los presentados en 2012, como se observa en **Tabla 2-1** los cuales eran biotecnológicos.

En el caso de Colombia, la agencia reguladora encargada de otorgar registro sanitario para estos medicamentos es el INVIMA, quien es responsable de garantizar la calidad de la información sobre estos medicamentos. A pesar de ello, el listado completo y actualizado

para 2021 de medicamentos que cuentan con registro sanitario, no clasifica entre los medicamentos biotecnológicos y biosimilares, por lo que la identificación de cada uno de los medicamentos biosimilares y su vigencia en el mercado va a ser comparado con la lista provenientes de la FDA, la EMA y los componentes activos de dichos biotecnológicos de referencia, para así determinar la presencia de estos medicamentos y sus biosimilares.

3. Capitulo III. Metodología

La metodología que se utilizó para el desarrollo de la presente investigación comprende los siguientes pasos:

1. Inicialmente se realiza una búsqueda bibliográfica que permita determinar la normatividad para la aprobación de biosimilares en Colombia, conociendo los antecedentes y principales hitos. De esta forma, partir de un escenario enmarcado en la legislación actual para el tema de investigación.
2. Posteriormente, se analiza la actualidad del mercado de biosimilares, tomando dos referentes importantes; Europa y Estados Unidos. Esto debido a que como se explicó anteriormente, Colombia basa la aprobación de los biotecnológicos y biosimilares en las agencias EMA y FDA, entre otros factores. Una vez se conoce el panorama actual de los mercados referentes, se analiza la actualidad del mercado local, de esta forma es posible iniciar una investigación cuantitativa del sector, y dar cumplimiento al primer objetivo específico presentado.
3. Con el objetivo de analizar el mercado de importaciones de medicamentos biotecnológicos en Colombia, se utilizó el portal Legiscomex, un sistema de inteligencia comercial para la gestión y análisis del comercio exterior.

   A partir de la información suministrada, se determinaron los aranceles para los medicamentos biotecnológicos y biosimilares de una categoría específica, con el objetivo de tener datos confiables que aporten al resultado cuantitativo de la investigación.
4. Luego de conocer la categoría en la cual se centrará el análisis, se extrajeron datos de los aranceles y gravámenes aplicados para la importación del objeto de estudio y los puertos autorizados en territorio nacional para ingreso de estas mercancías, conociendo el volumen de importación de cada uno. Esto se realiza con el objetivo de conocer los sobrecostos que se presentan en un proceso de importación y el impacto que tienen en el precio final para el consumidor.

5. Con la información que se ha extraído hasta el momento, se evalúa el costo CIF – "*Cost, Insurance and Freight",* o Costo, Seguro y Flete por sus siglas en español (Salguero R., 2019), representado por importación del sector farmacéutico en general, respecto a los demás sectores, con el objetivo de conocer la participación de este sector frente a las importaciones totales, teniendo un acercamiento al análisis de la balanza comercial. Posteriormente, es importante determinar dentro del sector farmacéutico cuales son las mayores importaciones, identificando el impacto del subgrupo de los aranceles identificados como biotecnológicos y biosimilares y total de estas importaciones en un periodo de tiempo, así mismo se tienen como criterios de análisis los países de origen de estos medicamentos.
6. Para dar cumplimiento a lo expuesto en el segundo objetivo específico y poder determinar la cantidad de medicamentos biotecnológicos y biosimilares presentes en el mercado colombiano actual, se tomaron las bases de datos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos – SISMED, analizando más de 2 millones de facturas de venta reportadas por las entidades obligadas según las Circulares de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

   Con esta información se realiza un filtro de análisis, partiendo del principio activo de los biosimilares registrados por la FDA y la EMA, para posteriormente compararlos con las bases de datos presentadas por el INVIMA, teniendo como criterio de análisis Código Único de Medicamentos y Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química – CUMATC, pudiendo determinar la cantidad de medicamentos biotecnológicos y biosimilares presentes en el mercado colombiano, lo cual a su vez, genera un acercamiento para el último objetivo específico.
7. Finalmente, para dar cumplimento al último objetivo específico y poder determinar los efectos financieros derivados por el ingreso de biosimilares en las importaciones colombianas, es importante recordar que de acuerdo con lo presentado anteriormente todos los medicamentos biotecnológicos y biosimilares en el mercado colombiano son producto de importaciones. Para este objetivo se analizó en el SISMED los medicamentos y se realizó un informe acerca del costo de estos para el sistema de salud de Colombia, teniendo presente costos por recobro, venta o recompra y con esta información poder determinar los efectos de las importaciones en la balanza comercial y en relacionarlo con el PIB del país.
8. La información extraída del portal Legiscomex corresponde a las empresas que realizaron importaciones en el período de tiempo comprendido entre 2017 y 2021,

y se cuenta con 116 datos de entrada. Sin embargo, debido a que la mayoría de las empresas no presentaron importaciones hasta el año 2019, se decide acortar el período de estudio a 2019-2021 y eliminar aquellas empresas que no presentaron importaciones en ninguno de estos tres años, quedando una nueva muestra de 51 empresas que registraron datos de importación en al menos uno de los períodos de interés. Para asegurar que la muestra obtenida sea representativa de la población de estudio y garantizar que todos los individuos tengan la misma probabilidad de ser incluidos, se utiliza la técnica de Muestra Aleatoria Simple (observar **Ecuación 1**), cuya ecuación se presenta a continuación, teniendo en cuenta que el tamaño de la población de estudio es finito (Valdivieso Taborga et al., 2011).

$$n = \frac{Z^2 Npq}{e^2(N-1) + Z^2 pq}$$

Ecuación 1. Muestra aleatoria simple

Donde:

- Z: Constante que depende del nivel de confianza obtenido mediante la tabla de distribución normal estándar N (0,1)
- N: Número total de casos/observaciones/población
- p: Proporción de individuos que poseen, en la población, la característica de estudio
- q: Proporción de individuos que no poseen, en la población, la característica de estudio
- e: Error muestral deseado
- n: Tamaño óptimo de la muestra

Utilizando la ecuación mencionada, se calcula que es necesario analizar al menos 46 empresas o entradas para proceder con el análisis de la información con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%. Para cada una de las empresas incluidas en el estudio, se procede a obtener la siguiente información para los períodos comprendidos entre 2019 y 2021 a través del portal Legiscomex:

- Número de Identificación Tributaria – NIT
- Valor CIF (USD)

Con el objetivo de poder determinar los efectos financieros derivados por el ingreso de biosimilares en las importaciones colombianas, se extrae la siguiente información desde el Sistema Integrado de Información Societaria – SIIS, adscrito a la Superintendencia de Sociedades:

- Ingresos Operacionales
- Utilidad Neta
- Total Activos
- Total Pasivos
- Total Patrimonio

Con los datos obtenidos, se procede a calcular dos indicadores de gestión: Return on Equity (Retorno de patrimonio "ROE") y Return on Assets (Retorno de activos "ROA"). Es importante mencionar que la rentabilidad es un indicador estratégico que permite evaluar la capacidad de una empresa para generar beneficios y financiar o apalancar sus operaciones. La evaluación de los indicadores seleccionados proporciona información valiosa para la toma de decisiones, ya que permite analizar el beneficio de conservar una inversión o estrategia de negocio, controlar costos y gastos (Aguirre Sajami et al., 2020). Los indicadores ROE y ROA permiten:

- ROE: es un indicador de rentabilidad que permite medir el nivel de eficiencia con el cual se han manejado los recursos propios de la empresa, es decir, el patrimonio, comparando el nivel de utilidad con el patrimonio promedio. Este indicador muestra el nivel de rentabilidad con relación al capital o patrimonio de la empresa. La fórmula para calcular el ROE se expresa en **Ecuación 2** (Andrade Pinelo, 2011):

$$ROE = \frac{Utilidad\ Neta}{Patrimonio}$$

Ecuación 2. Retorno de patrimonio ROE

- ROA: nos permite evaluar la eficiencia con la que se han manejado los recursos de la empresa. Para ello, se compara el beneficio obtenido con los activos promedio y se expresa como un porcentaje. Como se observa en **Ecuación 3** (Andrade Pinelo, 2011).
-

$$ROA = \frac{Utilidad\ Neta}{Activos\ Totales}$$

Ecuación 3. Retorno de activos ROA

Luego de tener los datos de entrada recolectados, se procede a plantear un modelo de regresión lineal simple, que permita medirla relación entre las variables de interés, en este caso Utilidad Neta y Valor de Importaciones -CIF.

3.1 Modelo Regresión Lineal

La relación entre variables es uno de los temas más importantes en estadística, ya que nos permite entender cómo una o varias variables independientes afectan a una variable dependiente. Los modelos de regresión son herramientas muy útiles para este propósito, ya que nos permiten explicar la dependencia entre una variable respuesta (Y) y una o varias variables explicativas o independientes (X). Además, los modelos de regresión también nos permiten hacer predicciones sobre los valores futuros de la variable dependiente (Montoro Cazorla, 2008).

La regresión lineal ajusta modelos lineales entre una variable dependiente y más de una variable independiente, el cual presenta en la **Ecuación** 4.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X_2 + \cdots + \varepsilon$$

Ecuación 4. Modelo regresión lineal múltiple

Donde:

β_0: Representa el intercepto o la ordenada en el origen

β_n: Representan los coeficientes de cada una de las variables relacionadas

ε: La variable aleatoria o error es un conjunto de valores que influyen en la respuesta, aunque su influencia es pequeña en comparación con la de otras variables. Esta variable es también conocida como el error del modelo.

En los modelos de regresión múltiple, donde la variable dependiente se analiza a partir de varias variables independientes, es importante evaluar el coeficiente de determinación – R^2. Este coeficiente nos dice qué porcentaje de la variabilidad de la variable dependiente es explicado por la regresión. Sin embargo, hay que tener en cuenta que a medida que aumentamos el número de variables independientes, el R^2 también aumenta, por lo que es recomendable utilizar el coeficiente de regresión ajustado - R^2 ajustado, que tiene en cuenta el número de grados de libertad (Universidad de Santiago de Compostela, 2012).

En el Capítulo IV. Resultados, se presentan los diferentes modelos de Regresión Lineal planteados, se explican las variables relacionadas y el cumplimiento del objetivo específico propuesto.

4. Capitulo IV. Resultados

4.1 Aranceles para medicamentos biotecnológicos y biosimilares

Los aranceles se entienden como “una barrera comercial a productos y/o una carga tributaria en forma de impuesto que se aplica a exportaciones e importaciones de mercancías” (Cacino, 2016). La clasificación del arancel electrónico consultado en Legiscomex para los medicamentos biotecnológicos y biosimilares es la siguiente:

Sección: VI Productos de las industrias químicas o de las industrias conexas

- **Capítulo**: 30 Productos farmacéuticos
  - **Subcapítulo**: No aplica
    - **Partida**: 30.02 Sangre humana; sangre animal preparada para usos terapéuticos, profilácticos o de diagnóstico; antisueros (sueros con anticuerpos), demás fracciones de la sangre y productos inmunológicos, incluso modificados, u obtenidos por procesos biotecnológicos; vacunas, toxinas, cultivos de microorganismos (excepto las levaduras) y productos similares; cultivos de células, incluso modificadas.
      - -Antisueros (sueros con anticuerpos), demás fracciones de la sangre y productos inmunológicos, incluso modificados u obtenidos por procesos biotecnológicos

3002.15 --Productos inmunológicos, dosificados o acondicionados para la venta al por menor.

- **3002.15.10.00** ---Para tratamiento oncológico o VIH
- **3002.15.90.00** ---Los demás

Partiendo del arancel electrónico se obtuvo el gravamen general para estos medicamentos, presentados en la **Tabla 4-1** con sus respectivas normativas vigentes**,** obteniendo que no tienen gravamen.

Tabla 4-1 Gravamen general para medicamentos biotecnológicos y biosimilares

%impuestos	Norma	Referencias
0%	Decreto número 1343 de 2017, ministerio de comercio, industria y turismo Decreto número 272 de 2018, ministerio de comercio, industria y turismo Decreto número 1881 de 2021, ministerio de comercio, industria y turismo artículo 2º	(Ministerio de comercio, 2017) (Ministerio de comercio, 2018) (Ministerio de comercio, 2021)

Fuente: Elaboración propia a partir de Legiscomex

4.2 Importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia

Los puertos marítimos colombianos, son puertos con mayores volúmenes de carga a nivel suramericano, además, de desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de factores como comercio y competitividad del país (Velandia et al., 2013), sin embargo, este tipo de medicamentos está habilitado para ingreso tanto por aduanas marítimas, aéreas y terrestres como se puede evidenciar en la **Tabla 4-2**.

Tabla 4-2 Puertos vigentes para ingreso de medicamentos biotecnológicos y biosimilares.

Puerto	Tipo puerto	Tipo de acceso	Descripción	Norma
▪ Aduana de barranquilla ▪ Aduana de Bogotá ▪ Aduana de Buenaventura ▪ Aduana de Cartagena ▪ Aduana de Cúcuta ▪ Barranquilla, zona franca ▪ Buenaventura, zona franca ▪ Cartagena, zona franca	Aduana	Entrada	Para introducción de sustancias controladas al país.	Decreto número 2272 de 1991, presidencia de la república artículo 4º Resolución número 1 de 2015, consejo nacional de estupefacientes

Fuente: Elaboración propia a partir de Legiscomex.

Aunque son ocho los puertos vigentes para este tipo de medicamentos, 96,74% ingresa por la aduana de Bogotá, mientras que 87,53% ingresan por transporte aéreo al país como se observa en la **Ilustración 4-1**.

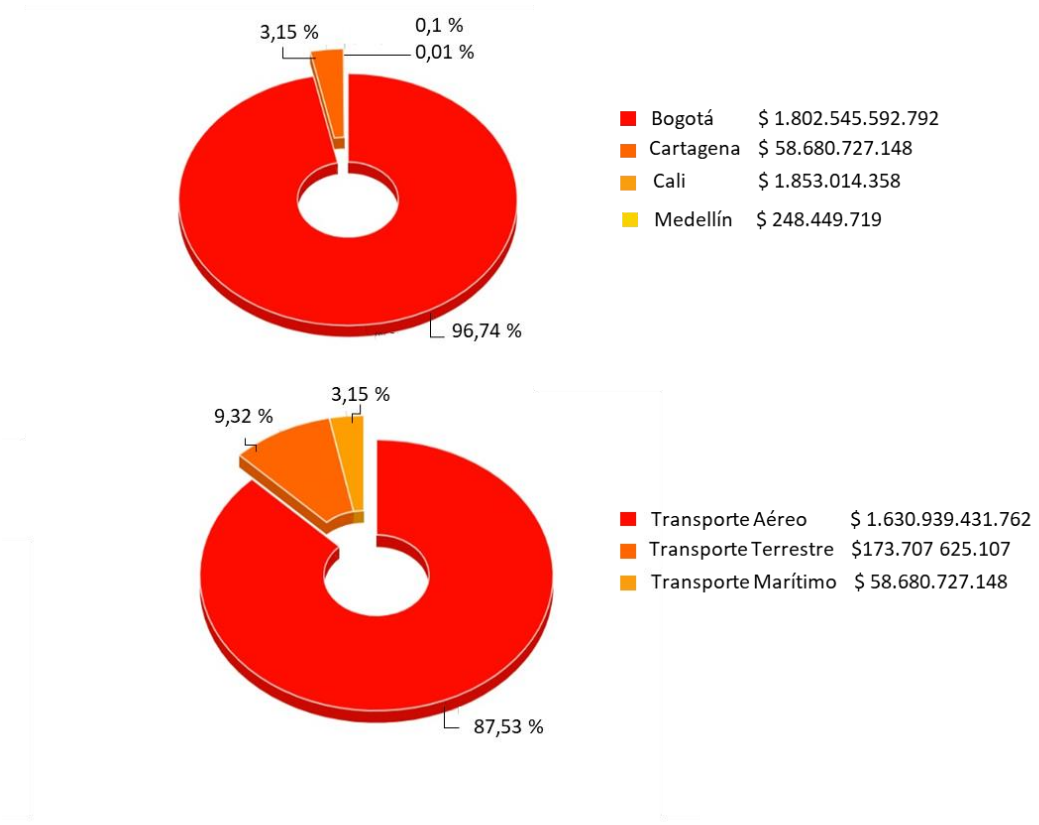

Ilustración 4-1. Puertos aduaneros y tipo de transporte usado para importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia

Fuente: Adaptado de Legiscomex

4.3 Importaciones en mercado de medicamentos biotecnológicos y biosimilares

Las importaciones en Colombia para 2021 registraron un valor CIF(COP) de 229,24 billones, donde el capítulo arancelario de productos farmacéuticos representa 9,56% de las diez (10) mayores importaciones $COP 13,62 billones como se observa en la **Ilustración 4-2** (fracción sobresaliente amarilla), mientras que las exportaciones de este capítulo en valor FOB (COP) fueron de 1,47 billones según cifras filtradas de Legiscomex.

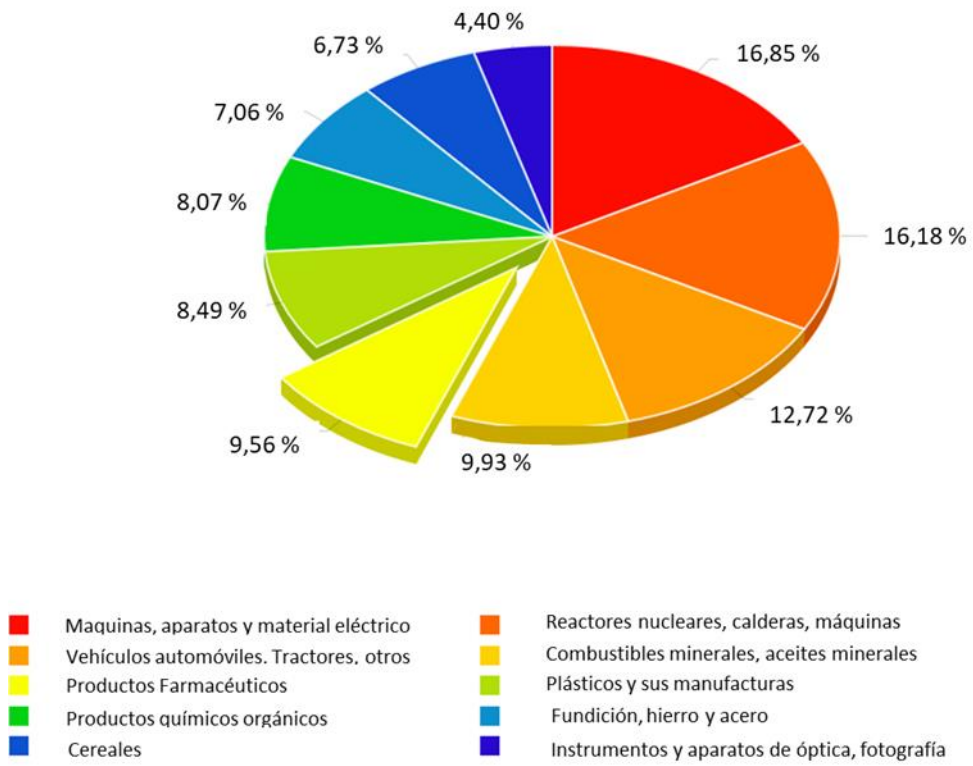

Ilustración 4-2 Top diez (10) capítulos arancelarios con mayores importaciones en Colombia, Valores presentados en CIF (COP)

Fuente: Adaptado de Legiscomex

Al analizar el sector farmacéutico con el objetivo de determinar los productos con mayor valor de importaciones según valor CIF (COP) como se observa en la **Ilustración 4-3**, se puede establecer que los medicamentos biotecnológicos y biosimilares representan 17,53% de las diez (10) mayores importaciones de este sector, con valor de $COP 1,86 billones.

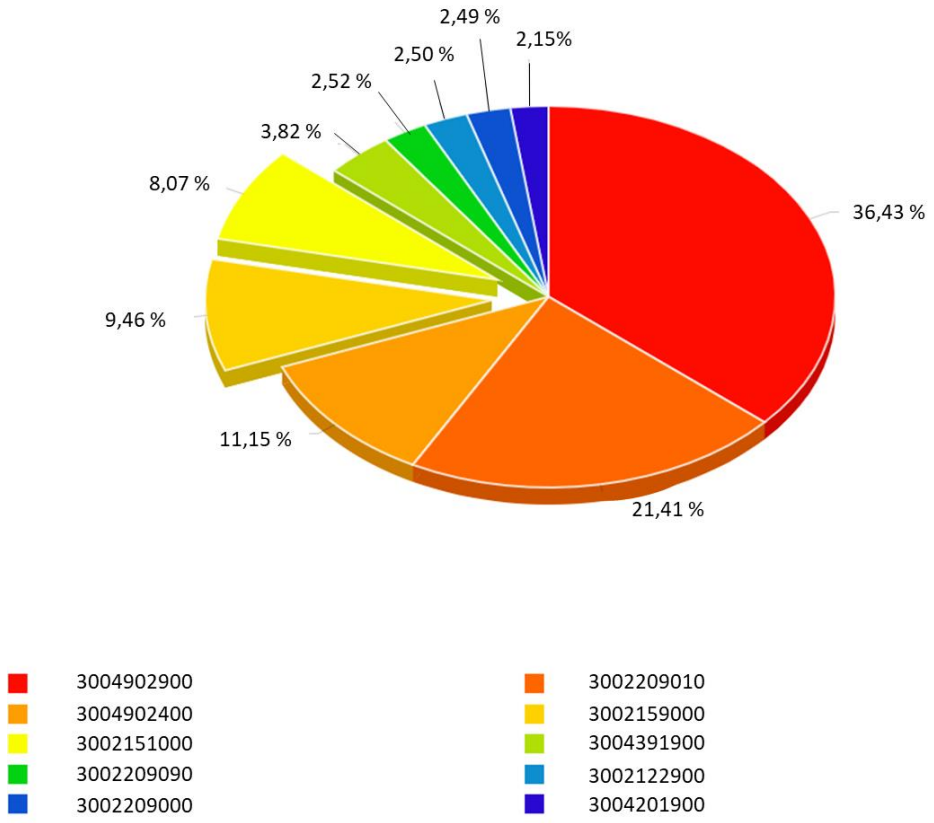

Ilustración 4-3 Importaciones del sector farmacéutico según su código de partida y valor CIF (COP) para el año 2021 en Colombia

Fuente: Adaptado de Legiscomex

Teniendo en cuenta los códigos arancelarios y las importaciones realizadas en 2021 para estos capítulos, se analizan importaciones de dichos medicamentos en un periodo de tiempo como se observa en la **Ilustración 4-4**, determinando que entre 2015 y 2016 no se realizaron importaciones de estos medicamentos, sin embargo, el mercado de importaciones de este campo presenta un crecimiento entre 2017 y 2021 del 105%.

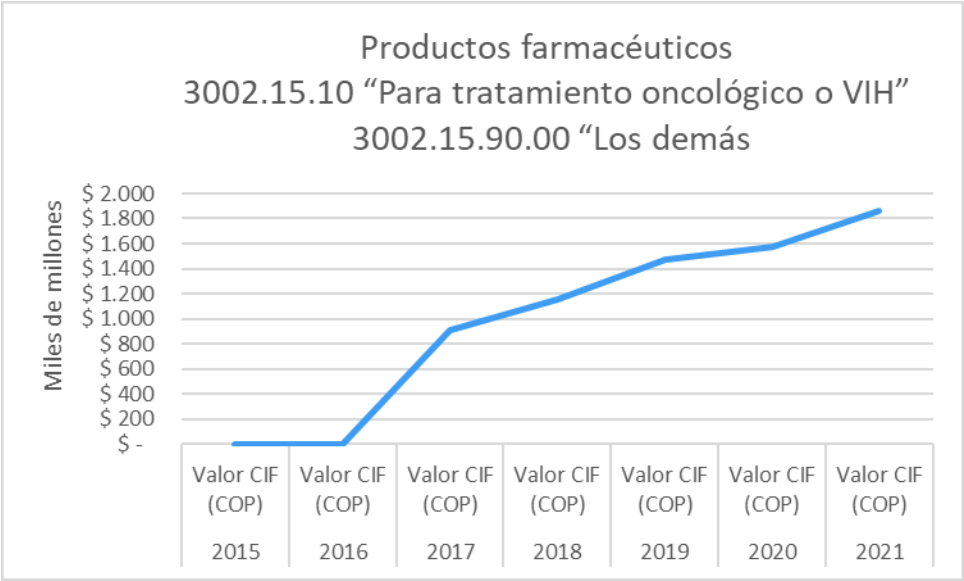

Ilustración 4-4 Valor CIF(COP) por importación de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia entre 2015 y 2021

Fuente: Elaboración propia a partir de Legiscomex

En la **Ilustración 4-5** se observa el top de empresas importadoras de este tipo de medicamentos, donde destaca como mayor importador “PRODUCTOS ROCHE S.A.” por $COP 0,5 billones, esta empresa destaca por tener entre sus prioridades farmacéuticas “El cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las enfermedades huérfanas como la hemofilia o la esclerosis múltiple, entre otras”, las cuales continúan siendo un reto para el sistema de Salud en Colombia (Roche S.A, 2022).

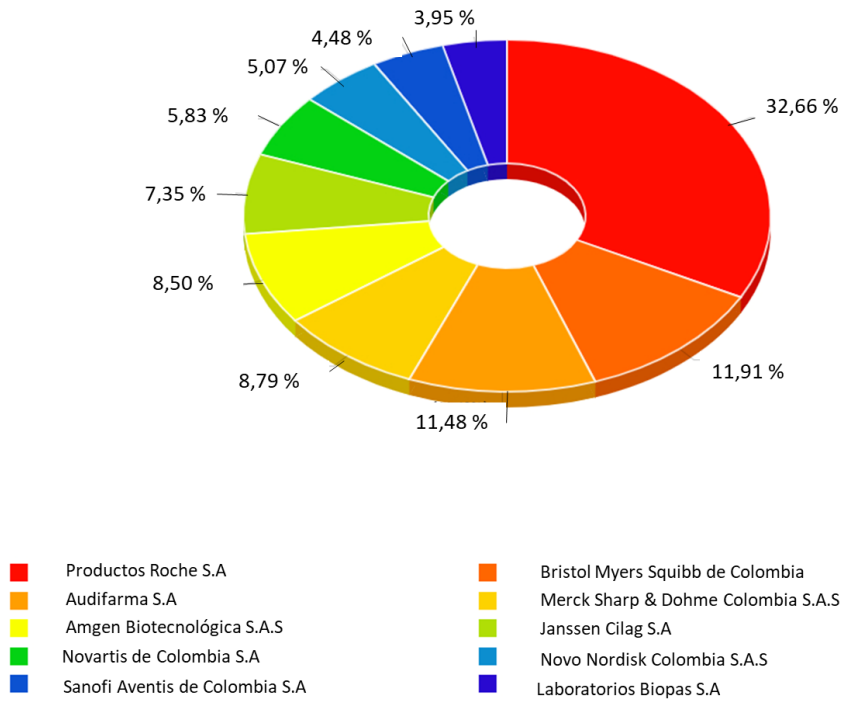

Ilustración 4-5 Top diez (10) empresas importadoras de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia para 2021, valores presentados en CIF(COP)

Fuente: Adaptado de Legiscomex

Otro factor importante por analizar es los países donde se elabora este tipo de medicamentos, los cuales se observan en la **Ilustración 4-6**, donde Alemania y Estados Unidos son los mayores proveedores para el país con valor CIF (COP) de $ 434.610.287.140 y $ 338.253.711.685 respectivamente. Algunos informes han señalado que existen aproximadamente “4275 empresas biotecnológicas en el mundo, de ellas: 64% trabaja en salud humana, 45% están en Norteamérica, 38% en Europa y 17% en Asia y Pacífico” (Nuñez et al., 2007).

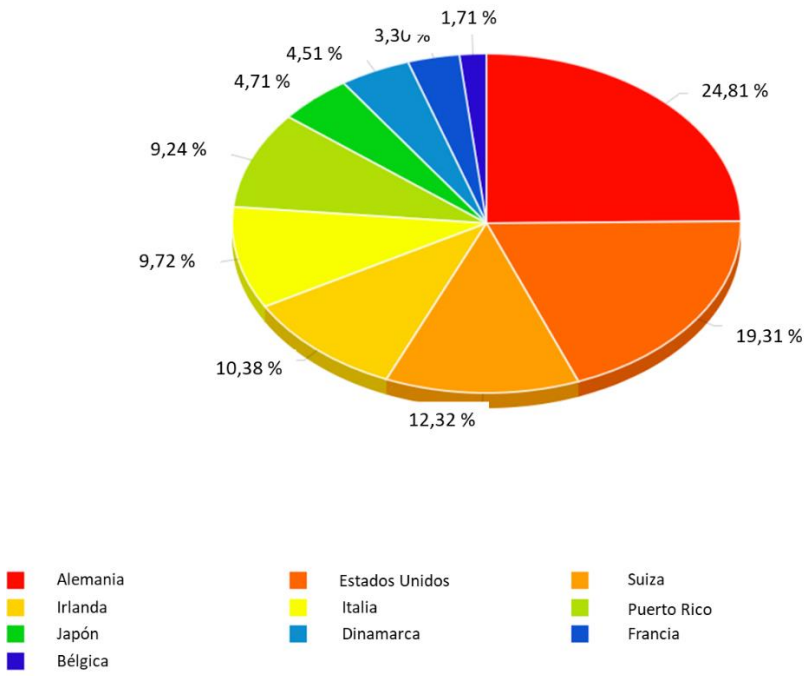

Ilustración 4-6 Top diez (10) países de origen de medicamentos biotecnológicos y biosimilares para Colombia en 2021, valores en CIF (COP)

Fuente: Adaptado de Legiscomex

4.3.1 Modelos de Regresión Lineal Múltiple Planteados

Luego de conocer las empresas de interés, se procede al levantamiento de información, el cual comprende las siguientes variables, para cada uno de los periodos analizados:

- Valor CIF (USD): El cual corresponde al valor total de las importaciones realizadas en el periodo para el arancel seleccionado. Este dato se obtiene del portal Legiscomex.
- **Ingresos Operacionales:** Corresponde al valor total de los ingresos relacionados con el objeto social de la empresa. Este dato se obtiene del portal SIIS de la Superintendencia de Sociedades.

- **Utilidad Neta:** Corresponde al valor de la ganancia o pérdida registrada por la empresa al final del periodo contable. Este dato se obtiene del portal SIIS de la Superintendencia de Sociedades.
- **Total Activos:** Corresponde al valor de los activos reportados por la empresa en el balance general del periodo seleccionado. Este dato se obtiene del portal SIIS de la Superintendencia de Sociedades.
- **Total Pasivos:** Corresponde al valor total de las obligaciones o deudas que reporta la empresa en el balance general. Este dato se obtiene del portal SIIS de la Superintendencia de Sociedades.
- **Total Patrimonio:** Corresponde al capital aportado por los socios y reportado en el balance general. Este dato se obtiene del portal SIIS de la Superintendencia de Sociedades.
- **ROE:** Indicador financiero que permite medir la rentabilidad del patrimonio respecto a las utilidades generadas. Es calculado con los datos anteriormente obtenidos.

Teniendo en cuenta los datos recogidos durante cada periodo y para cada una de las empresas, se cuenta con un total de 819 datos de entrada para el modelo. Se ha planteado un modelo en el que las utilidades (ganancias/pérdidas) son la variable de análisis o variable dependiente. Por lo tanto, se ha analizado la correlación entre las variables para eliminar aquellas que están directamente correlacionadas con la variable dependiente. Como se puede ver en la **Tabla 4-3**, la primera variable independiente que se elimina del modelo son los activos.

Tabla 4-3 Coeficientes de Correlación

	IMPORTACIONES	INGRESOS OPERACIONALES	UTILIDAD	TOTAL ACTIVOS	TOTAL PASIVOS	TOTAL PATRIMONI	ROE
IMPORTACIONES	1						
INGRESOS OPERACIONALES	0,54	1					
UTILIDAD	0,36	0,66	1				
TOTAL ACTIVOS	0,53	0,99	0,65	1			
TOTAL PASIVOS	0,45	0,93	0,47	0,95	1		
TOTAL PATRIMONIO	0,49	0,71	0,77	0,7	0,43	1	
ROE	-0,02	-0,03	0,02	-0,02	-0,01	-0,02	1

Fuente: Elaboración propia

A continuación, se presenta el primer modelo de regresión, que se basa en los coeficientes de las variables presentados en la **Ecuación 5**.

$$\boldsymbol{Utilidades} = -125.254{,}03 - 0{,}074\ Importaciones + 0{,}012\ Ingresos\ Operacionales - 0{,}002\ Pasivos + 0{,}095\ Patrimonio + 36.662{,}75\ ROE$$

Ecuación 5. Primer modelo regresión lineal, eliminando los activos

Adicionalmente, las estadísticas de la regresión se presentan en la **Tabla 4-4.**

Tabla 4-4 Estadísticas Regresión Modelo 1

Estadísticas de la regresión	
Coeficiente de correlación múltiple	0,79451737
Coeficiente de determinación R^2	0,63125785
R^2 ajustado	0,61464784
Error típico	11621113

Fuente: Elaboración propia

Como se puede observar en la tabla anterior, el modelo cuenta con un coeficiente de correlación múltiple de 0.7945 y un R^2 de 0.6312, los cuales son valores que permiten validar el acercamiento del modelo con la representación real de los sucesos analizados por el mismo.

Así mismo, se presenta la **Ilustración 4-7,** muestra la curva de regresión ajustada de las importaciones. Esta es la variable principal para analizar de acuerdo con el objetivo planteado. Podemos observar que el modelo se ajusta a los valores reales en la mayoría de los casos, lo que nos permite medir la adaptabilidad de este.

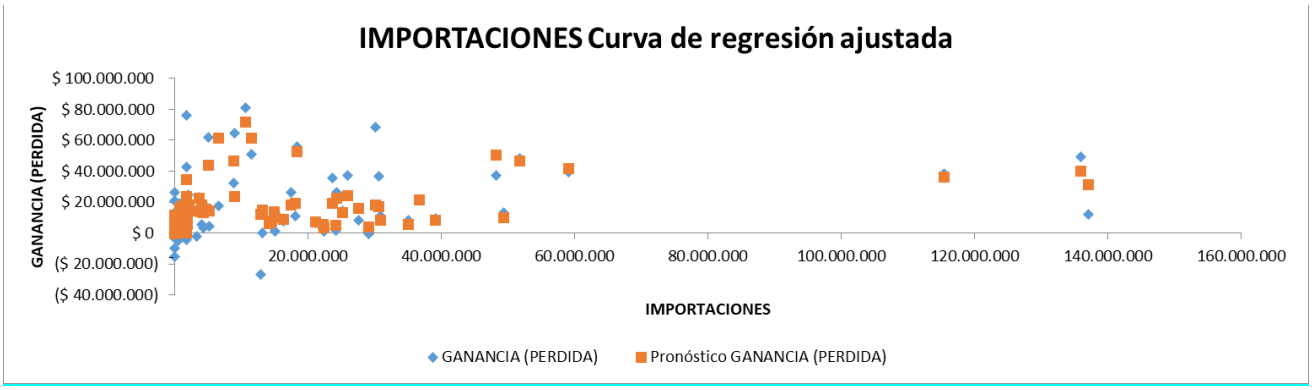

Ilustración 4-7 Curva de Regresión Ajustada – Importaciones Modelo 1

Fuente: Elaboración propia

Se procede a analizar un segundo modelo y de acuerdo con los coeficientes presentados en la **Tabla 4-3**, se eliminan las variables de activos y pasivos. El modelo se presenta en la **Ecuación 6**.

$$\boldsymbol{Utilidades} = -158.547{,}07 - 0{,}073\ Importaciones + 0{,}010\ Ingresos\ Operacionales + 0{,}098\ Patrimonio + 36.289{,}775\ ROE$$

Ecuación 6. Segundo modelo de regresión lineal, eliminando variable de activos y pasivos.

Adicionalmente, las estadísticas de la regresión se presentan en la **Tabla 4-4.**

Tabla 4-5 Estadísticas Regresión Modelo 2

Estadísticas de la regresión	
Coeficiente de correlación múltiple	0,79449124
Coeficiente de determinación R^2	0,63121634
R^2 ajustado	0,61804549
Error típico	11569767,8

Fuente: Elaboración propia

Como se puede observar en la tabla anterior, el modelo cuenta con un coeficiente de correlación múltiple de 0.7945 y un R^2 de 0.6312, los cuales son valores que permiten

validar el acercamiento del modelo con la representación real de los sucesos analizados por el mismo.

Así mismo, se presenta la **Ilustración 4-8,** en donde se observa la curva de regresión ajustada de las Importaciones, la cual es la principal variable para analizar de acuerdo con el objetivo planteado. Es posible evidenciar que el modelo se ajusta, en la mayoría de las observaciones a los valores reales ingresados, lo que permite medir la adaptabilidad de este.

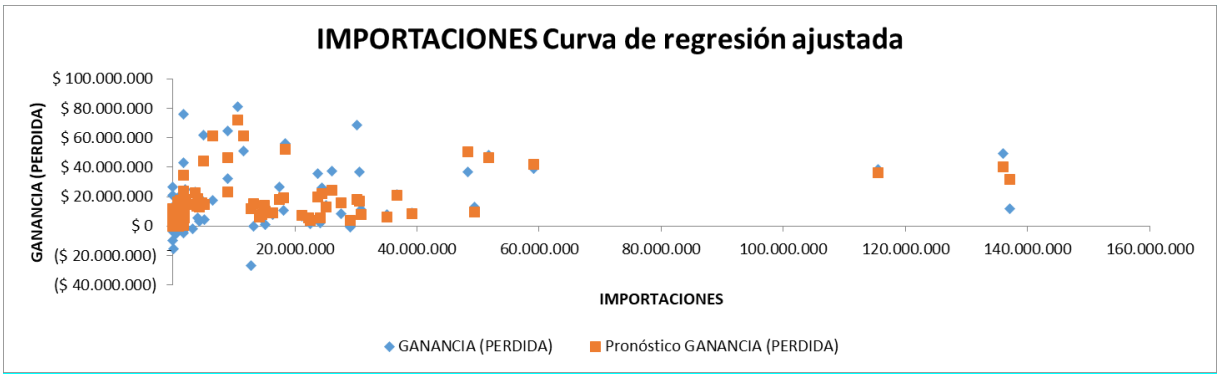

Ilustración 4-8 Curva de Regresión Ajustada – Importaciones Modelo 2

Fuente: Elaboración propia

Con la información presentada de los dos modelos planteados, es posible observar que tienen un comportamiento muy similar, y ambos se ajustan en medidas similares al fenómeno estudiado. Sin embargo, el primer modelo presenta un ajuste superior de 0,63125785 por lo cual será tomado como el modelo con el cual se explique posteriormente en las conclusiones, la relación presente entre las importaciones y las utilidades.

4.4 Actualización del mercado de medicamentos biotecnológicos y biosimilares en Colombia

Como se observa en la **Tabla 4-6**. Colombia en 18 distintos compuestos activos para 2022, cuenta con 16 medicamentos biotecnológicos y 50 biosimilares, los cuales tienen registro sanitario INVIMA vigente o en trámite de renovación, por su parte en esta misma cantidad de compuestos la FDA y la EMA presentan 35 y 70 biosimilares respectivamente.

Tabla 4-6 Medicamentos biotecnológicos y biosimilares presentes en Colombia (2022), Estados unidos y la Unión Europea

			Colombia-INVIMA	FDA-Estados Unidos	EMA-Unión Europea
Compuesto Activo	**Biotecnológico Referente (Empresa)**	**Se Encuentra El Biotecnológico En Colombia**	**Biosimilar Disponibles (Empresa)**	**Biosimilares Aprobados**	**Biosimilares Aprobados**
Enoxaparina Sódica	Clexane (Sanofi)	Si	Crusia (Laboratorios Farmaceuticos Rovi S.A.) Enoxaparina Sódica Jeringas Prellenadas (Shenzhen Hepalink Pharmaceutical Group Co. Ltd.) Enoxaparina Sódica Inyectable (Gland Pharma Limited) Enoxalow (Blau Farmacéutica S.A.) Enoxpar (Laboratorios Chalver De Colombia S.A.S.) Clenox (Procaps)	-	Enoxaparina Becat Inhixa
Epoetina Alfa	Eprex (Janssen-Cilag S.A)	No	Eritromax (Blau Farmacéutica) Eritropoyetina Humana Recombinante (Laboratorios Delta) Eritropoyetina (Iclos Uruguay) Recormon (Roche) Epoyet (Biosidus S.A)	Retacrit	Epoetina Alfa Hexal Abismado Binócrito
Etanercept	Enbrel (Pfizer.)	Si	Etanar (Sunshine Guojain)	Erelzi Eticovo	Benepali Erelzi Nepexto

			Colombia-INVIMA	FDA-Estados Unidos	EMA-Unión Europea
Compuesto Activo	**Biotecnológico Referente (Empresa)**	**Se Encuentra El Biotecnológico En Colombia**	**Biosimilar Disponibles (Empresa)**	**Biosimilares Aprobados**	**Biosimilares Aprobados**
Filgrastim	Neupogen (Amgen)	Si	Fulphila (Biocon Biologics) Zarzio (Sandoz) Filgrastim (Iclos Uruguay) Biofigran (Biosidus)	Releuko Nivestym Zarxio	Accofil Filgrastim Hexal Grastofil Nivestim Ratiograstim Tevagrastim Zarzio
Pegfilgrastim	Neulasta (Amgen) Neulastim (Amgen)	Si	Peg-Grafeel (Dr. Reddy´S Laboratories) Genfilgras (Intas Pharmaceuticals)	Nyvepria Ziextenzo Udenyca Fulphila	Cegfila Fulfila Grasustek Nyvepria Pelgraz Pélmeg Ziextenzo
Insulina Glargina	Lantus (Sanofi) Soliqua (Sanofi) Toujeo (Sanofi)	Si	Basaglar (Eli Lilly) Glaritus (Wockhardt) Basalog (Biocon)	Rezvoglar Semglee	Abasaglar Semglee
Infliximab	Remicade (Janssen)	Si	Remsima (Celltrion) Avsola (Amgen)	Avsola Ixifi Renflexis Inflectra	Flixabi Inflectra Rémsima Zessly
Somatropina	Genotropin (Pfizer)	Si	Omnitrope (Sandoz) Norditropin (Novo Nordisk) Saizen (Merck) Somatogen (Biosidus)	-	Omnitrope

			Colombia-INVIMA	FDA-Estados Unidos	EMA-Unión Europea
Compuesto Activo	**Biotecnológico Referente (Empresa)**	**Se Encuentra El Biotecnológico En Colombia**	**Biosimilar Disponibles (Empresa)**	**Biosimilares Aprobados**	**Biosimilares Aprobados**
Teriparatide	Forteo (Boehringer Ingelheim /Lilly))	Si	Biosett (Biosidus) Teotide (Virchow Biotech) Terrosa (Richter-Helm Biologic)	-	Livogiva Movimia Terrosa
Adalimumab	Humira (Lonza Biologics)	Si	Idacio (Merck) Hyrimoz (Sandoz) Abrilada (Catalent Indiana) Amgevita (Amgen)	Yusimry Hulio Abrilada Hadlima Hyrimoz Cyltezo Amjevita	Amgevita Amsparidad Hefiya Hukyndra Hulio Hyrimoz Idacio Imraldi Limbiris Yuflyma
Bevacizumab	Avastin (Genentech / Roche)	Si	Abxeda (Mabxience) Persivia (Dr. Reddy´S Laboratories) Mvasi (Amgen)	Alymsys Zirabev Mvasi	Abevmy Alymsys Aybintio Equidacente Lextemia Mvasi Onbevzi Oyavás Zirabev
Trastuzumab	Herceptin (Roche)	Si	Herzuma (Celltrion) Ogivri (Biocon) Trazimera (Pfizer) Bisintex (Biocon) Herticad (Jsc Biocad)	Kanjinti Trazimera Ontruzant Herzuma Ogivri	Herzuma Kanjinti Ogivrí Ontruzant Trazimera Zercepac
Insulina Lispro	Humalog (Lilly)	Si	Admelog (Sanofi)	-	Insulina Lispro Sanofi

			Colombia-INVIMA	FDA-Estados Unidos	EMA-Unión Europea
Compuesto Activo	**Biotecnológico Referente (Empresa)**	**Se Encuentra El Biotecnológico En Colombia**	**Biosimilar Disponibles (Empresa)**	**Biosimilares Aprobados**	**Biosimilares Aprobados**
Rituximab	Mabthera (Roche)	Si	Ruxience (Boehringer Ingelheim) Rixathon (Sandoz) Maball (Hetero Biopharma) Iximab (Reliance Life) Truxima (Celltrion) Biorimad (Joint Stock Company) Ritoxen (Mabxience)	Riabni Ruxience Truxima	Blitzima Rixathon Riximio Ruxencia Truxima
Folitropina Alfa	Gonal F (Merck) Pergoveris (Merck)	Si	Bemfola (Gedeon Richter)	-	Bemfola Ovaleap
Insulina Aspartato	Novorapid (Novo	Si	-	-	Insulina Aspart Sanofi Kirsty
Ranibizumab	Lucentis (Novartis.)	Si	-	Byooviz	Byooviz
Epoetin Zeta	Eprex (Janssen)	No	-	-	Retacrito Silapo

Fuente: Elaboración Propia

Como se observa en la **Tabla 4-7,** los cinco (5) medicamentos con mayores operaciones de ventas son:

- Enoxaparina: Inhibe la coagulación potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina, utilizado en enfermedades tromboembólicas (Vidal Vademecum Spain, 2018).
- Bevacizumab: Se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, con fines de neutralizar la actividad biológica y reducir la vascularización de tumores (Vidal Vademecum Spain, 2020a).
- Trastuzumab: Inhibe la proliferación de células humanas tumorales (Vidal Vademecum Spain, 2019).

- Insulina Glargina: regula el metabolismo de la glucosa (Vidal Vademecum Spain, 2020c).
- Rituximab: en combinación con quimioterapia: en el tratamiento de adultos con linfoma no-Hodgkin (Vidal Vademecum Spain, 2022).

Entre estos medicamentos el valor total de facturación fue de $COP 2,57 billones, equivaliendo al 6,5% del PIB aportado por el sector de “Coquización, fabricación de productos de refinación del petróleo y actividad de mezcla de combustibles; fabricación de sustancias y productos químicos; fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos de uso farmacéutico; fabricación de productos de caucho y plástico; fabricación de otros productos minerales no metálicos” para el año 2021 (DANE, 2021).

En cambio, entre los medicamentos con mayor número de unidades facturadas como se observa en **Tabla 4-8**, se encuentran:

- Enoxaparina
- Insulina Glargina
- Rituximab
- Etanercept: Utilizado en enfermedades como la artritis y la psoriasis (Vidal Vademecum Spain, 2020b).
- Somatropina: Hormona metabólica con gran importancia para metabolismo de carbohidratos , lípidos, y proteínas (Vidal Vademecum Spain, 2021).

Entre estos cinco (5) medicamentos se tiene 84,7% total de unidades facturadas, evidenciando cuales son los más utilizados en el mercado.

Tabla 4-7 Valor total facturado por medicamentos biotecnológicos y biosimilares, según CUMATC, tipo de operación y actor

Suma de Valor Total Facturado (COP millones)	Tipo de operación							
	Operación de compra	Total, Operación de compra	Operación de recobro	Total, Operación de recobro	Operación de venta		Total, Operación de venta	Total, general
CUMATC	2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		1, Elabora o importa el medicamento	2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		
ADALIMUMAB	$ 85.012	$ 85.012	$ 2.840	$ 2.840	$ 42.637	$ 56.856	$ 99.493	$ 187.345
BEVACIZUMAB	$ 95.104	$ 95.104	$ 13.906	$ 13.906	$ 61.992	$ 80.044	$ 142.035	$ 251.046
ENOXAPARINA	$ 380.492	$ 380.492	$ 4.733	$ 4.733	$ 218.415	$ 473.609	$ 692.024	$ 1.077.250
ERITROPOYETINA	$ 20.247	$ 20.247	$ 126	$ 126	$ 23.198	$ 22.766	$ 45.964	$ 66.337
ETANERCEPT	$ 86.431	$ 86.431	$ 1.660	$ 1.660	$ 60.463	$ 55.098	$ 115.561	$ 203.652
FILGRASTIM	$ 4.110	$ 4.110	$ 186	$ 186	$ 2.924	$ 6.313	$ 9.238	$ 13.534
FOLITROPINA ALFA	$ 4.586	$ 4.586			$ 5.136	$ 2.897	$ 8.032	$ 12.618
INFLIXIMAB	$ 16.348	$ 16.348	$ 735	$ 735	$ 6.916	$ 10.555	$ 17.471	$ 34.553
INSULINA ASPARTATO	$ 7.302	$ 7.302	$ 2	$ 2	$ 11.058	$ 25.922	$ 36.980	$ 44.283
INSULINA GLARGINA	$ 83.371	$ 83.371	$ 220	$ 220	$ 232.061	$ 88.586	$ 320.647	$ 404.238
INSULINA LISPRO	$ 4.608	$ 4.608	$ 8	$ 8	$ 6.493	$ 39.923	$ 46.415	$ 51.031
PEGFILGRASTIM	$ 60.888	$ 60.888	$ 5.075	$ 5.075	$ 41.745	$ 69.880	$ 111.625	$ 177.589
RANIBIZUMAB	$ 42.995	$ 42.995	$ 2.169	$ 2.169	$ 24.647	$ 19.222	$ 43.870	$ 89.034
RITUXIMAB	$ 101.036	$ 101.036	$ 4.312	$ 4.312	$ 60.199	$ 94.917	$ 155.116	$ 260.464
SOMATROPINA	$ 54.870	$ 54.870	$ 1.201	$ 1.201	$ 32.905	$ 31.636	$ 64.541	$ 120.612
TERIPARATIDE	$ 39.929	$ 39.929	$ 247	$ 247	$ 30.293	$ 31.741	$ 62.035	$ 102.210
TRASTUZUMAB	$ 187.909	$ 187.909	$ 9.730	$ 9.730	$ 75.989	$ 307.674	$ 383.663	$ 581.302
(en blanco)								
Total general	**$ 1.275.238**	**$ 1.275.238**	**$ 47.151**	**$ 47.151**	**$ 937.070**	**$ 1.417.640**	**$ 2.354.710**	**$ 3.677.099**

Fuente: Elaboración propia a partir de SISMED

Tabla 4-8 Total unidades facturadas de medicamentos biotecnológicos y biosimilares según CUMATC, tipo de operación y actor

Suma de Total Unidades Facturadas (Millones)	Tipo de operación							
	Operación de compra	Total, Operación de compra	Operación de recobro	Total, Operación de recobro	Operación de venta		Total, Operación de venta	Total, general
CUMATC	2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		1, Elabora o importa el medicamento	2, Actor que no elabora ni importa el medicamento		
ADALIMUMAB	1,232	1,232	0,3	0,3	0,29	0,61	0,90	1,324
BEVACIZUMAB	0,599	0,599	0,5	0,5	0,67	0,99	0,166	0,771
ENOXAPARINA	11,241	11,241	0,116	0,116	6,706	9,441	16,147	27,504
ERITROPOYETINA	1,544	1,544	0,5	0,5	0,432	0,652	1,085	2,634
ETANERCEPT	2,909	2,909	0,2	0,2	0,31	0,146	0,177	3,089
FILGRASTIM	0,85	0,85	0,2	0,2	0,50	0,83	0,133	0,220
FOLITROPINA ALFA	0,22	0,22			0,11	0,5	0,16	0,38
INFLIXIMAB	0,32	0,32	0,1	0,1	0,10	0,14	0,24	0,56
INSULINA ASPARTATO	0,387	0,387	0,0	0,0	0,109	1,410	1,520	1,907
INSULINA GLARGINA	6,059	6,059	0,63	0,63	11,634	4,530	16,164	22,286
INSULINA LISPRO	0,264	0,264	0,0	0,0	0,258	1,512	1,769	2,033
PEGFILGRASTIM	0,65	0,65	0,2	0,2	0,54	0,44	0,98	0,165
RANIBIZUMAB	0,35	0,35	0,1	0,1	0,15	0,12	0,27	0,64
RITUXIMAB	3,214	3,214	0,1	0,1	0,32	0,52	0,84	3,299
SOMATROPINA	2,846	2,846	0,3	0,3	0,96	0,95	0,192	3,041
TERIPARATIDE	1,028	1,028	0,0	0,0	0,48	0,178	0,226	1,254
TRASTUZUMAB	0,149	0,149	0,1	0,1	0,21	0,67	0,88	0,238
(en blanco)								
Total, general	**31,711**	**31,711**	**0,207**	**0,207**	**19,603**	**18,402**	**38,005**	**69,924**

Fuente: Elaboración propia a partir de SISMED

A continuación, se presentan los tres (3) medicamentos que se encuentran presentes en común en el top cinco (5) de ventas por unidades y facturación; enoxaparina, insulina glargina y rituximab, la información ampliada se puede encontrar en el **Anexo D.**

Para la enoxaparina, como se observa en la **Ilustración 4-9** el medicamento biotecnológico "Clexane" representa mayor total facturado, sin embargo, en unidades facturadas los biosimilares "Clenox" y "Enoxaparina sódica jeringas prellenadas" están por delante. Este suceso es debido a como se observa en la Tabla 4-9, los biosimilares a excepción de "Enoxatal" presentan un ahorro entre 11% y 64% respecto a "Clexane", por lo que, aunque presenten mayor número de unidades facturadas, presentan un menor valor total facturado a su precio más bajo comparado con el medicamento biotecnológico.

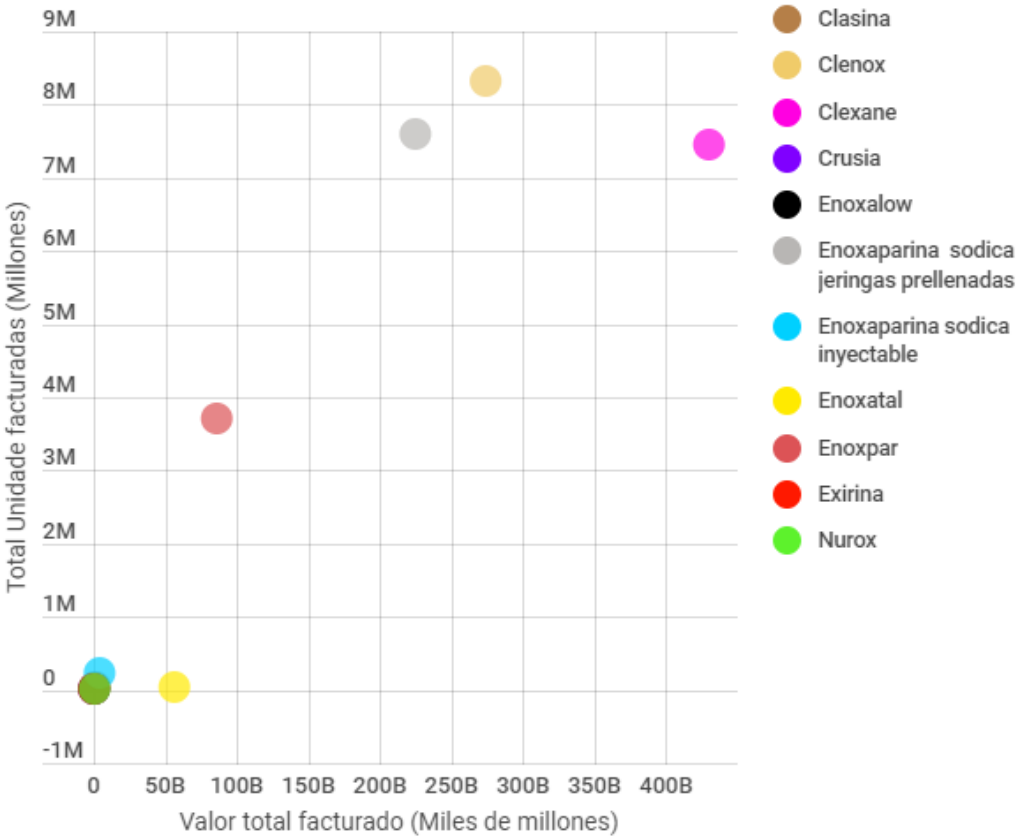

Ilustración 4-9 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Enoxaparina sódica

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4-9 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para compuesto activo de enoxaparina sódica

Medicamento	Precio Promedio Venta	Ahorro respecto Biotecnológico
Clexane	$ 57.607	0%
Clasina	$ 20.594	64%
Clenox	$ 32.879	43%
Crusia	$ 33.492	42%
Enoxalow	$ 23.842	59%
Enoxaparina sódica jeringas prellenadas	$ 29.577	49%
Enoxaparina sódica inyectable	$ 18.584	68%
Enoxatal	$ 1.950.440	-3286%
Enoxpar	$ 23.222	60%
Exirina	$ 22.479	61%
Nurox	$ 51.181	11%

Fuente: Elaboración propia

El compuesto activo de insulina glargina presenta tres (3) biotecnológicos, desarrollados por la misma empresa Sanofi, los cuales son “Lantus”, “Soliqua” y “Toujeo”, como se observa en la **Ilustración 4-10** “Lantus” es el medicamento con mayor número de unidades y de ventas facturadas para este compuesto activo, donde los biosimilares no tienen mayor incidencia en el mercado. Esto se presenta debido a que el precio promedio de los biosimilares es superior al biotecnológico de referencia a excepción de “Basaglar” y “Basalog” como se observa en la **Tabla 4-10.**

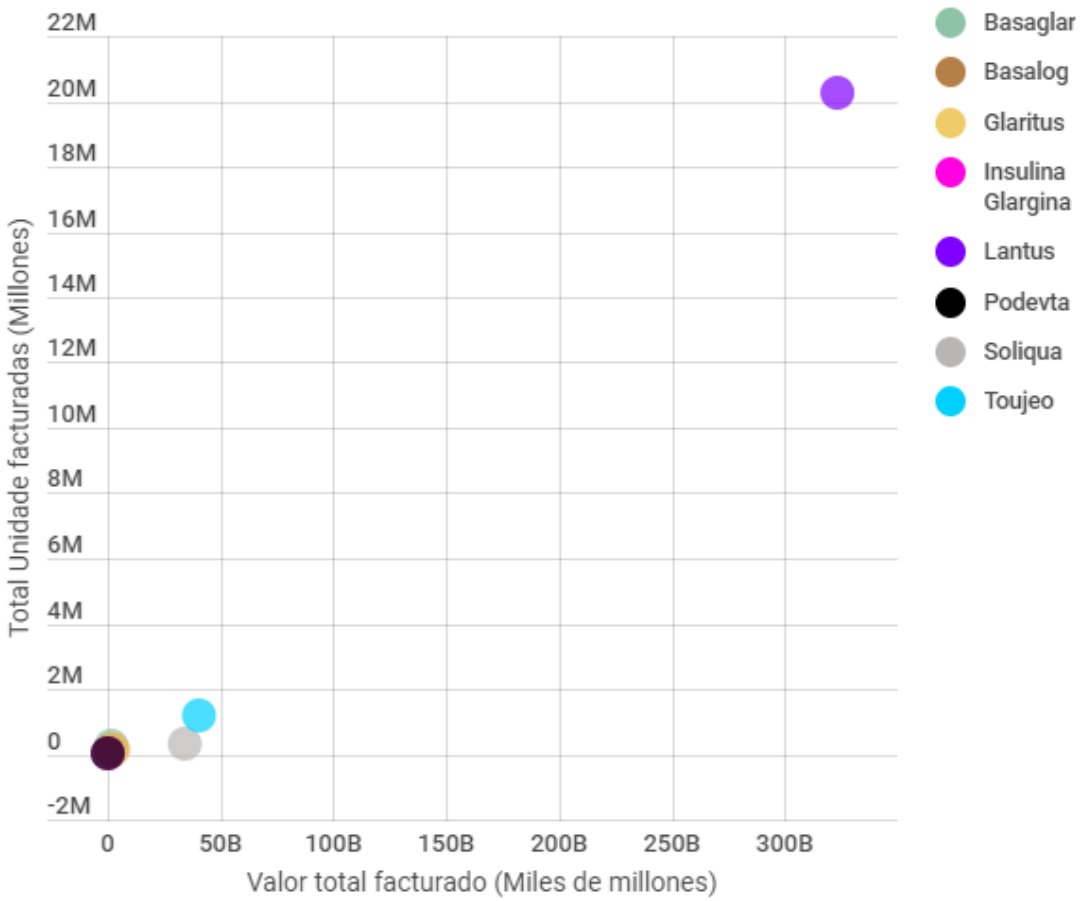

Ilustración 4-10 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Insulina Glargina

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4-10 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para compuesto activo de Insulina Glargina

Medicamento	Precio Promedio Venta	Ahorro respecto Biotecnológico
Lantus	$ 15.975	0%
Soliqua	$ 98.936	-519%
Toujeo	$ 34.038	-113%
Basaglar	$ 6.343	60%
Basalog	$ 15.481	3%
Glaritus	$ 20.786	-30%
Insulina Glargina	$ 22.160	-39%
Podevta	$ 16.609	-4%

Fuente: Elaboración propia

El biotecnológico “Mabthera” es el medicamento con compuesto activo de rituximab con mayor valor y unidades facturadas, sin embargo, no es el de menor costo entre estos como se observa en la **Tabla 4-11**, donde los biosimilares presentan un ahorro entre 34% y 71% frente al biotecnológico.

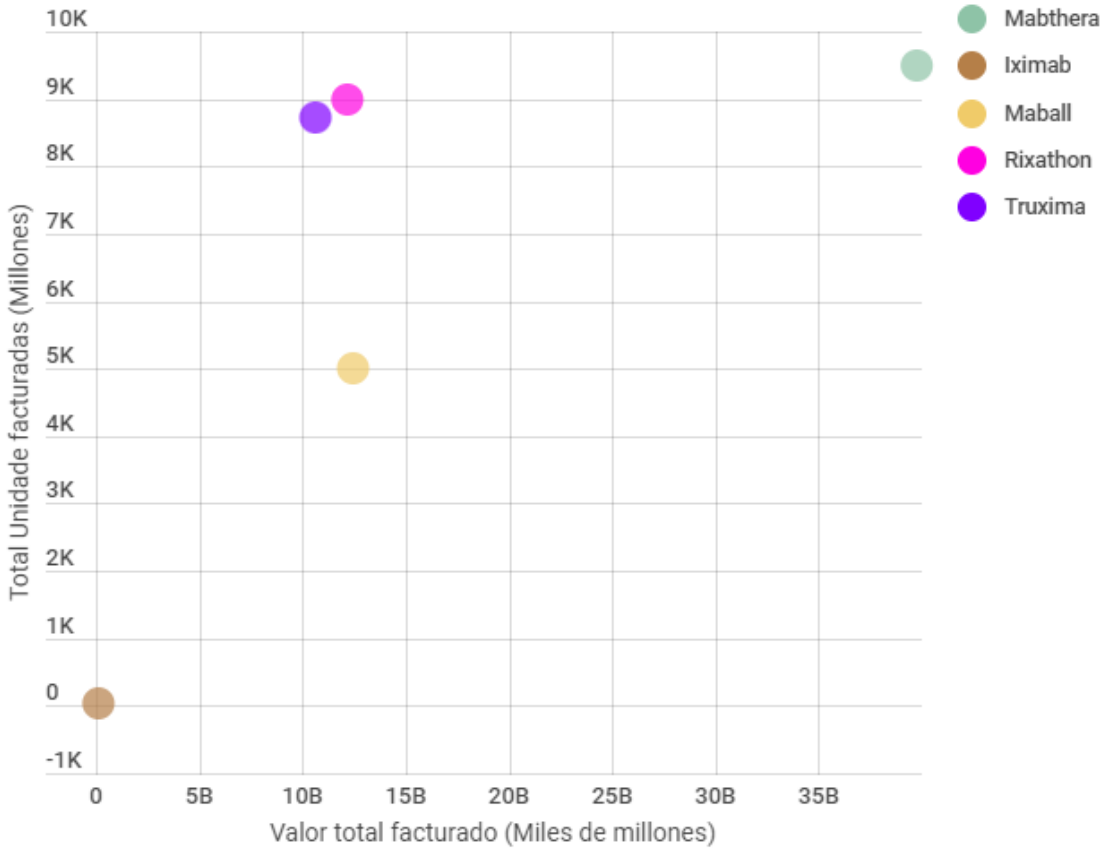

Ilustración 4-11 Valor total facturado (miles de millones) vs Total unidades facturadas (millones) de biosimilares y biotecnológico del compuesto activo Rituximab

Fuente: Elaboración propia

Tabla 4-11 Precio promedio de venta y ahorro respecto al biotecnológico de referencia, para el compuesto activo de Rituximab

Medicamento	Precio Promedio Venta	Ahorro respecto Biotecnológico
Mabthera	$ 4.187.381	0%
Iximab	$ 2.770.879	34%
Maball	$ 2.493.408	40%
Rixathon	$ 1.355.986	68%
Truxima	$ 1.217.593	71%

Fuente: Elaboración propia

5. Conclusiones

A partir del análisis de resultados y de las condiciones legislativas actuales para el ingreso de medicamentos biotecnológicos y biosimilares, Colombia establece tres formas de regulación; una de ellas es el análisis de países regulados por FDA, EMA, OCDE, ANVISA y ANMAT, teniendo como criterio la aprobación de estas agencias para el estudio de aprobación al interior del territorio nacional. Sin embargo, al analizar el volumen de biosimilares actuales es posible identificar que en Colombia no basa su aprobación estrictamente en dos agencias con mayor confiabilidad, FDA y EMA, sino que, basa la aprobación en diferentes países.

Así mismo, se analizó la línea de tiempo presente en entes reguladores en cuanto al ingresos de biosimilares, dentro de las agencias analizadas, la EMA es pionera en cuando a regulación de ingreso, presentando normatividad desde el año 2005, seguido de la FDA en el 2010 y Colombia en 2014, lo que representa una dilación de 10 y 4 años respectivamente. Un factor interesante para analizar es el hallazgo del número de biosimilares aprobados en el país que incluye 50 biosimilares aprobados para el 2022, para 17 compuestos activos distintos y 15 biotecnológicos, para 2022 Colombia supera en número las aprobaciones de la FDA y se aproxima al número de biosimilares aprobados por la EMA.

Con respecto a este último hallazgo, es importante aclarar que a pesar de que en el momento se han aprobado variedad de biosimilares, la disponibilidad se ha visto afectada por la competitividad entre laboratorios fabricantes y limitaciones de importación, generando que no todos los medicamentos aprobados por el ente regulador se encuentren disponibles en el mercado.

Adicionalmente, luego de revisar las bases de datos reportadas por el INVIMA, se detectó un constante cambio en biosimilares disponibles, debido a que con regularidad se generan aprobaciones y cancelaciones de registros sanitarios, hecho que ocasiona, por ejemplo, que medicamentos aprobados y disponibles para 2021, no se encuentren en la actualidad en el mercado, o que medicamentos que teóricamente presenten registro sanitario vigente, no estén disponibles para la compra.

Es importante recordar que todos los medicamentos biosimilares que circulan en el país son importados, es decir, generan un efecto negativo en la balanza comercial para el sector farmacéutico, en donde las importaciones son mayores que las exportaciones. De acuerdo con los datos extraídos y analizados del portal Legiscomex y el INVIMA, el gasto en salud en Colombia para 2017 fue 7,2% del PIB, sin embargo, el país presenta un aumento frente a este indicador debido a que en 2019 se presentó una participación del 7,7% un punto por debajo del promedio de la OCDE. De igual importancia las importaciones de medicamentos en Colombia han mostrado un aumento considerable, para el año 2012, 21% de unidades correspondía a medicamentos importados, pero para 2018 esta cifra aumento hasta 31%, lo cual representa 65% del valor vendido, es decir $COP 9600 millones. Evidenciando el aumento progresivo de medicamentos importados y “un proceso de desnacionalización de farmacéuticas, dado por la compra de empresas nacionales productoras de genéricos por parte de multinacionales”.

El modelo de regresión lineal múltiple determino que las utilidades de las empresas se ven afectadas negativamente por la importación de medicamentos biosimilares, este hallazgo refleja el efecto financiero de estas importaciones y plantea un trabajo futuro respecto a la industria nacional, donde sea posible no depender de terceros e iniciar un proceso interno de producción, que beneficie indicadores macroeconómicos como el PIB, aumente los niveles de empleabilidad, productividad y así mismo, represente un menor costo de adquisición para los medicamentos.

Finalmente, Colombia muestra gran potencial en el sector biofarmacéutico, donde para 2021 el total de ventas facturado de medicamentos biotecnológicos, alcanzo la cifra de

$COP 2,38 billones y de biosimilares por $COP 1,29 billones, significando asi el 15,45 % del déficit comercial presentado en el sector farmacéutico para 2019. De igual manera los biosimilares presentaron ahorros hasta del 71% respecto al medicamento de referencia, sin embargo, el valor total facturado es inferior a los biotecnológicos, esto implica un reto para estos medicamentos al ser poco conocidos en el mercado.

A. Anexo: Medicamentos biosimilares aprobados por la EMA

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
Abasaglar	insulina glargina	9 de septiembre de 2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim
abismado	epoetina alfa	27 de agosto de 2007	Medice Arzneimittel Pütter
Accofil	filgrastim	17 de septiembre de 2014	Acuerdo de atención médica
Abevmy	bevacizumab	21 abr 2021	Mylan (ahora Viatris)
Alymsys	bevacizumab	26 de marzo de 2021	Investigación mAbxience
Amgevita	adalimumab	21 de marzo de 2017	Amgen
amsparidad	adalimumab	13 de febrero de 2020	Pfizer
Aybintio	bevacizumab	19 ago 2020	Samsung bioepis
Bemfola	folitropina alfa	26 de marzo de 2014	Finox Biotecnología
Benepali	etanercept	13 de enero de 2016	Samsung bioepis
binócrito	epoetina alfa	28 de agosto de 2007	Sandoz
Blitzima	rituximab	13 de julio de 2017	Celltrion
Byooviz	ranibizumab	18 ago 2021	Samsung bioepis
Cegfila (anteriormente Pegfilgrastim Mundipharma)	pegfilgrastim	19 dic 2019	Mundifarma Biológicos
Enoxaparina BECAT	enoxaparina sódica	24 de marzo de 2017	Laboratorios ROVI

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
Epoetina alfa Hexal	epoetina alfa	27 de agosto de 2007	hexadecimal
equidacente	bevacizumab	24 de septiembre de 2020	Bioterapéutica Centus
Erelzi	etanercept	23 de junio de 2017	Sandoz
Filgrastim Hexal	filgrastim	6 de febrero de 2009	hexadecimal
Flixabi	infliximab	26 mayo 2016	Samsung bioepis
fulfila	pegfilgrastim	20 de noviembre de 2018	Mylán
Grastofil	filgrastim	17 de octubre de 2013	apotex
Grasustek	pegfilgrastim	20 de junio de 2019	Juta Pharma (USV)
Hefiya	adalimumab	26 de julio de 2018	Sandoz
Herzuma	trastuzumab	8 de febrero de 2018	Cuidado de la salud de Celltrion
Hukyndra	adalimumab	Opinión positiva del CHMP 17 de septiembre de 2021	Alvotech/Stada Artnimettel
Hulio	adalimumab	17 de septiembre de 2018	Productos biológicos Mylan/Fujifilm Kyowa Kirin
Hyrimoz	adalimumab	26 de julio de 2018	Sandoz
Idacio	adalimumab	2 abr 2019	Fresenius Kabi
Imraldi	adalimumab	24 de agosto de 2017	Samsung bioepis
Inflectra	infliximab	10 de septiembre de 2013	Hospira (Pfizer)
Inhixa	enoxaparina sódica	15 de septiembre de 2016	Techdow Europa
Insulina aspart Sanofi	insulina aspart	25 de junio de 2020	Sanofi Aventis
insulina lispro sanofi	insulina lispro	18 de julio de 2017	Sanofi Aventis
Kanjinti	trastuzumab	16 mayo 2018	Amgen/Allergan
Kirsty	insulina aspart	5 febrero 2021	Mylan (ahora Viatris) / Biocon
lextemia	bevacizumab	Opinión positiva del CHMP 25 de febrero de 2021	Mylan (ahora Viatris)
Limbiris	adalimumab	Opinión positiva del CHMP 17 de	Alvotech/Stada Artnimettel

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
		septiembre de 2021	
Livogiva	teriparatida	27 ago 2020	Theramex Irlanda
Movimia	teriparatida	11 de enero de 2017	Estadio Arzneimittel
mvasi	bevacizumab	15 de enero de 2018	Amgen
Nepexto	etanercept	25 mayo 2020	Mylán
Nivestim	filgrastim	7 de junio de 2010	Hospira (Pfizer)
Nyvepria	pegfilgrastim	18 de noviembre de 2020	Pfizer
Ogivrí	trastuzumab	12 de diciembre de 2018	Biocon/Mylan
omnitropo	somatropina	12 de abril de 2006	Sandoz
Onbevzi	bevacizumab	11 de enero de 2021	Samsung bioepis
Ontruzant	trastuzumab	15 de noviembre de 2017	Samsung bioepis
Oyavás	bevacizumab	26 de marzo de 2021	Estadio Arzneimittel
Ovaleap	folitropina alfa	27 de septiembre de 2013	Teva Pharma
Pelgraz	pegfilgrastim	21 de septiembre de 2018	Acuerdo de atención médica
Pélmeg	pegfilgrastim	20 de noviembre de 2018	Cinfa Biotech/Mundifarma
Ratiograstim	filgrastim	15 de septiembre de 2008	Ratiopharm
Rémsima	infliximab	10 de septiembre de 2013	Celltrion
retacrito	epoetina zeta	18 de diciembre de 2007	Hospira (Pfizer)
Rixathon	rituximab	15 de junio de 2017	Sandoz
Riximio	rituximab	15 de junio de 2017	Sandoz
Ruxencia	rituximab	1 abr 2020	Pfizer
Semglee	insulina glargina	28 de marzo de 2018	Mylán
Silapo	epoetina zeta	18 de diciembre de 2007	Estadio Arzneimittel
Terrosa	teriparatida	4 de enero de 2017	Gedeón Richter

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
Tevagrastim	filgrastim	15 de septiembre de 2008	Genéricos de Teva
Trazimera	trastuzumab	26 de julio de 2018	Pfizer
Truxima	rituximab	17 de febrero de 2017	Celltrion
Yuflyma	adalimumab	11 de febrero de 2021	Cuidado de la salud de Celltrion
Zarzio	filgrastim	6 de febrero de 2009	Sandoz
Zercepac	trastuzumab	27 de julio de 2020	Acuerdo de atención médica
Zessly	infliximab	18 mayo 2018	Sandoz
Ziextenzo	pegfilgrastim	22 de noviembre de 2018	Sandoz
Zirabev	bevacizumab	14 de febrero de 2019	Pfizer

*Datos actualizados el 28 de enero de 2022

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano; FV: fecundación in vitro.

Fuente: EMA (GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative, 2022)

B. Anexo: Biosimilares rechazados/retirados por la EMA

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
alfeón	interferón alfa-2a	Rechazado el 5 de septiembre de 2006	Biosocios
Biograstim	filgrastim	15 de septiembre de 2008 Retirado el 22 de diciembre de 2016	CT Arzneimittel
Cyltezo	adalimumab	10 de noviembre de 2017 Retirado el 15 de enero de 2019	Boehringer Ingelheim
epostim	epoetina alfa	Retirado el 15 de marzo de 2011	Confianza GeneMedix
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	15 de septiembre de 2008 Retirado el 20 de abril de 2011	Ratiopharm
Halimatoz	adalimumab	26 de julio de 2018 Retirado el 29 de enero de 2021	Sandoz
Kromeya	adalimumab	2 de abril de 2019 Retirado el 17 de diciembre de 2019	Fresenius Kabi
Lusduna	insulina glargina	3 de enero de 2017 Retirado el 29 de octubre de 2018	Merck (MSD)
Qutavina	teriparatida	27 ago 2020 Retirado el 18 ene 2021	EuroGenerics Holdings
Ritemvía	rituximab	13 de julio de 2017 Retirado el 16 de agosto de 2021	Celltrion

Nombre del producto	Substancia activa	Fecha de autorización	Fabricante/ Nombre de la empresa
Rituximab Mabion	rituximab	Retirado el 16 de marzo de 2020	mabion
Rituzena (anteriormente Tuxella)	rituximab	13 de julio de 2017 Retirado el 10 de abril de 2019	Celltrion
Solumarv	insulina humana	Rechazado el 11 de febrero de 2016	Ciencias de la vida de Marvel
solímbico	adalimumab	22 de marzo de 2017 Retirado el 5 de marzo de 2019	Amgen
Socios biológicos de somatropina	somatropina	9 de septiembre de 2013 Retirado el 9 de noviembre de 2017	Biosocios
Thorinane	enoxaparina sódica	14 de septiembre de 2016 Retirado el 24 de octubre de 2019	farmathen
Udenyca	pegfilgrastim	21 de septiembre de 2018 Retirado el 15 de febrero de 2021	Consultoría ERA (Coherus Biosciences)
Valtropina	somatropina	24 de abril de 2006 Retirado el 10 de mayo de 2012	Biosocios

*Datos actualizados el 28 de enero de 2022
Fuente: EMA (GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative, 2022)

C. Anexo: Biosimilares Aprobados por la FDA

Biosimilar	Fecha de aprobación	Producto de referencia
Alymsys (bevacizumab-maly)	April 2022	Avastin (bevacizumab)
Releuko (filgrastim-ayow)	February 2022	Neupogen (filgrastim)
Yusimry (adalimumab-aqvh)	December 2021	Humira (adalimumab)
Rezvoglar (insulin glargine-aglr)	December 2021	Lantus (insulin glargine)
Byooviz (ranibizumab-nuna)	September 2021	Lucentis (ranibizumab)
Semglee (Insulin glargine-yfgn)	July 2021	Lantus (Insulin glargine)
Riabni (rituximab-arrx)	December 2020	Rituxan (rituximab)
Hulio (adalimumab-fkjp)	July 2020	Humira (adalimumab)
Nyvepria (pegfilgrastim-apgf)	June 2020	Neulasta (pegfilgrastim)
Avsola (infliximab-axxq)	December 2019	Remicade (infliximab)
Abrilada (adalimumab-afzb)	November 2019	Humira (adalimumab)
Ziextenzo (pegfilgrastim-bmez)	November 2019	Neulasta (pegfilgrastim)
Hadlima (adalimumab-bwwd)	July 2019	Humira (adalimumab)
Ruxience (rituximab-pvvr)	July 2019	Rituxan (rituximab)
Zirabev (bevacizumab-bvzr)	June 2019	Avastin (bevacizumab)
Kanjinti (trastuzumab-anns)	June 2019	Herceptin (trastuzumab)
Eticovo (etanercept-ykro)	April 2019	Enbrel (etanercept)
Trazimera (trastuzumab-qyyp)	March 2019	Herceptin (trastuzumab)
Ontruzant (trastuzumab-dttb)	January 2019	Herceptin (trastuzumab)
Herzuma (trastuzumab-pkrb)	December 2018	Herceptin (trastuzumab)

Biosimilar	Fecha de aprobación	Producto de referencia
Truxima (rituximab-abbs)	November 2018	Rituxan (rituximab)
Udenyca (pegfilgrastim-cbqv)	November 2018	Neulasta (pegfilgrastim)
Hyrimoz (adalimumab-adaz)	October 2018	Humira (adalimumab)
Nivestym (filgrastim-aafi)	July 2018	Neupogen (filgrastim)
Fulphila (pegfilgrastim-jmdb)	June 2018	Neluasta (pegfilgrastim)
Retacrit (epoetin alfa-epbx)	May 2018	Epogen (epoetin-alfa)
Ixifi (infliximab-qbtx)	December 2017	Remicade (infliximab)
Ogivri (trastuzumab-dkst)	December 2017	Herceptin (trastuzumab)
Mvasi (Bevacizumab-awwb)	September 2017	Avastin (bevacizumab)
Cyltezo (Adalimumab-adbm)	August 2017	Humira (adalimumab)
Renflexis (Infliximab-abda)	May 2017	Remicade (infliximab)
Amjevita (Adalimumab -atto)	September 2016	Humira (adalimumab)
Erelzi (Etanercept-szzs)	August 2016	Enbrel (etanercept)
Inflectra (Infliximab-dyyb)	April 2016	Remicade (infliximab)
Zarxio (Filgrastim-sndz)	March 2015	Neupogen (filgrastim)

Fuente : (U.S Food Drug and Administration, 2022)

D. Anexo: Valor total biotecnológicos y biosimilares en el mercado colombiano

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Adalimumab			
Amgevita	$ 25.809.439.812	1.165.141	$ 22.151,34
Humira Ac	$ 158.854.688.711	157.046	$ 1.011.516,94
Humira Tm	$ 2.680.776.914	2.109	$ 1.271.414,23
Bevacizumab			
Abxeda	$ 3.653.456.722	4.685	$ 779.820,00
Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 400 Mg/16 Ml	$ 17.691.514.328	5.205	$ 3.398.946,08
Avastin Concentrado Para Solución Para Infusión 100mg/4ml	$ 170.079.494.594	687.942	$ 247.229,41
Mvasi	$ 59.621.153.011	72.960	$ 817.180,37
Enoxaparina			
Clasina 40 Mg Solución Inyectable	$ 526.627.482	32.200	$ 16.354,89

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Clasina 60 Mg Solución Inyectable	$ 419.487.739	14.132	$ 29.683,54
Clasina 80 Mg Solución Inyectable	$ 48.797.720	1.723	$ 28.321,37
Clasina 20 Mg Solución Inyectable	$ 9.916.545	737	$ 13.455,28
Clenox	$ 273.903.738.005	8.330.714	$ 32.878,78
Clexane 150mg / Ml	$ 46.444.001	2.134	$ 21.763,82
Clexane 40 Mg/ 0 4 Ml Inyectable	$ 255.826.917.000	5.003.114	$ 51.133,54
Clexane 80mg/ 0 8 Ml	$ 54.667.860.328	659.948	$ 82.836,62
Clexane Ampollas X 100 Mg/ 1ml	$ 30.619.760	1.414	$ 21.654,71
Clexane Inyectable 20 Mg / 0 2 Ml	$ 9.735.223.012	222.436	$ 43.766,40
Clexane Inyectable 60mg / 0 6ml	$ 109.622.536.563	1.574.077	$ 69.642,44
Crusia Enoxaparina sódica Jeringa Prellenado	$ 110.623.171	3.303	$ 33.491,73
Enoxalow 20 Mg	$ 24.884.579	1.125	$ 22.119,63
Enoxalow 40 Mg	$ 115.825.555	4.149	$ 27.916,50
Enoxalow 60 Mg	$ 99.035.773	5.332	$ 18.573,85
Enoxalow 80 Mg	$ 55.753.157	1.788	$ 31.181,86
Enoxaparina Sódica Jeringas Prellenadas 80 Mg/0 8 Ml	$ 30.833.508.797	874.654	$ 35.252,24

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Enoxaparina 80 Mg/0 8 Ml Solución Inyectable	$ 12.867.217	1.078	$ 11.936,19
Enoxaparina Sódica 20 Mg / 0 2 Ml Solución N Inyectable	$ 20.956.529	1.267	$ 16.540,28
Enoxaparina Sódica Inyectable 20 Mg / 0 2 Ml	$ 501.245.931	44.549	$ 11.251,56
Enoxaparina Sódica 60 Mg / 0 6 Ml Solución N Inyectable	$ 29.973.092	1.059	$ 28.303,20
Enoxaparina Sódica Inyectable 40 Mg / 0 4 Ml	$ 2.869.851.599	146.171	$ 19.633,52
Enoxaparina Sódica 20mg/0 2ml Solución Inyectable	$ 52.345.151	3.319	$ 15.771,36
Enoxaparina Sódica 40 Mg Jeringas Prellenadas	$ 129.102.434.157	4.169.623	$ 30.962,62
Enoxaparina Sódica Inyectable 80 Mg/0 8 Ml	$ 12.916.289	294	$ 43.932,96
Enoxaparina Sódica Jeringas Prellenadas 20 Mg/0 2ml	$ 2.095.608.220	174.729	$ 11.993,48
Enoxaparina Sódica Jeringas Prellenadas 60 Mg/ 0 6 Ml	$ 62.759.028.668	2.381.074	$ 26.357,45
Enoxaparina Sódica Solución Inyectable 40 Mg/0 4 Ml	$ 71.467.436	3.383	$ 21.125,46
Enoxaparina Sódica Solución Inyectable 60 Mg/0 6 Ml	$ 467.632.416	18.858	$ 24.797,56
Enoxaparina Sódica Solución Inyectable 80 Mg/0 8 Ml	$ 81.244.920	1.739	$ 46.719,33
Enoxatal 40 Mg/0 4 Ml	$ 24.880.322.698	15.185	$ 1.638.480,26
Enoxatal 60 Mg/0 6 Ml	$ 31.482.247.851	13.522	$ 2.328.224,22
Enoxatal 80 Mg/0 8 Ml	$ 12.936.730	197	$ 65.668,68

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Enoxaparina Sódica Inyectable 60 Mg /0 6 Ml	$ 3.886.138	221	$ 17.584,33
Enoxpar Inyectable 40 Mg /0 4 Ml	$ 47.370.186.017	2.286.723	$ 20.715,32
Enoxpar Inyectable 20 Mg 0 2 Ml	$ 3.293.529.793	150.110	$ 21.940,78
Enoxpar Inyectable 60 Mg /0 6 Ml	$ 26.491.680.816	1.065.185	$ 24.870,50
Enoxpar Inyectable 80 Mg/ 0 8 Ml	$ 8.828.454.829	200.715	$ 43.985,03
Enoxtrom 60 Mg /0 6 Ml	$ 29.400	1	$ 29.400,00
Exirina Enoxaparina sódica 40mg/0 4 Ml	$ 16.856.302	1.081	$ 15.593,25
Exirina Enoxaparina Sódica 60mg/0 6 Ml	$ 44.898.971	2.170	$ 20.690,77
Exirina Enoxaparina Sódica 80 Mg/ 0 8 Ml	$ 13.411.788	365	$ 36.744,62
Exirina Enoxaparina Sódica 40mg/0 4 Ml	$ 65.706.164	2.651	$ 24.785,43
Noxarin 40 Mg/04 Ml	$ 7.747.922	382	$ 20.282,52
Noxarin 60 Mg /0 6 Ml	$ 13.288.960	74.087	$ 179,37
Nurox Solución Inyectable 20mg/ 0 2ml	$ 10.841.760	380	$ 28.530,95
Nurox Solución Inyectable 40mg/0 4ml	$ 170.284.840	4.646	$ 36.651,92
Nurox Solución Inyectable 60mg/0 6ml	$ 388.364.640	6.101	$ 63.655,90
Eritropoyetina			

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Epoyet 1000	$ 16.510.493	1.063	$ 15.531,98
Epoyet 10000 U I Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución N Inyectable	$ 14.784.967	964	$ 15.337,10
Epoyet 2000	$ 6.235.880.431	296.498	$ 21.031,78
Epoyet 4000	$ 8.722.299.898	134.004	$ 65.089,85
Eritina Inyectable 2000 U I/Ml	$ 10.115.494	693	$ 14.596,67
Eritromax 2000 U I / 0 5 Ml Jeringa Prellenada	$ 36.365.713	4.525	$ 8.036,62
Eritromax 4000 Ui / 0 4 Ml Jeringa Prellenada	$ 2.365.520	71	$ 33.317,18
Eritromax 2000 U I / Ml	$ 14.630.459	1.093	$ 13.385,60
Eritromax 4000 U I /Ml	$ 592.356.187	73.709	$ 8.036,41
Eritromax Liofilizado 2000 U I	$ 78.564.404	316.428	$ 248,29
Eritromax Liofilizado 4000 U I	$ 51.738.785	4.723	$ 10.954,64
Eritromax 10 000 U I	$ 1.590.235	346	$ 4.596,05
Eritromax 2 000 U I Solución Inyectable	$ 2.405.551.589	300.380	$ 8.008,37
Eritromax 40 000 U I	$ 18.390.000	8	$ 2.298.750,00
Eritropoyetina	$ 391.015	19	$ 20.579,74
Eritropoyetina	$ 2.145.626.237	205.475	$ 10.442,27

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Eritropoyetina 2 000 Unidades Por 1 Ml	$ 9.452.854	647	$ 14.610,28
Eritropoyetina 2000 Ui	$ 29.249.133	4.694	$ 6.231,17
Eritropoyetina 2000 Ui / Ml	$ 3.248.508	393	$ 8.265,92
Eritropoyetina 4 000 U I X 1 Ml	$ 722.744	31	$ 23.314,32
Eritropoyetina 4000 Ui Solución N Inyectable	$ 5.541.950.098	288.435	$ 19.213,83
Eritropoyetina Humana Recombinante	$ 4.649.986.610	233.943	$ 19.876,58
Eritropoyetina Humana Recombinante 2000 Ui	$ 18.091.409	2.347	$ 7.708,31
Eritropoyetina Humana Recombinante 2000ui/Ml	$ 6.978.854.024	667.253	$ 10.459,08
Genopoyet 2000 Ui Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución N Inyectable	$ 96.000	16	$ 6.000,00
Recormon 10 000 N	$ 4.416.976	226	$ 19.544,14
Recormon Solución Inyectable 30000 Ui/0 6 Ml	$ 4.832.308.710	15.813	$ 305.590,89
Recormon Solución Inyectable 30000ui / 0 6 Ml	$ 23.907.015.211	79.529	$ 300.607,52
Recormon Polvo Liofilizado 50 000ui/10 Ml	$ 7.310	5	$ 1.462,00
Recormon Solución Inyectable 2000 Ui / 0 3 Ml	$ 14.031.981	1.116	$ 12.573,46
Etanercept			
Enbrel 50 Mg Polvo Y Solvente Para Solución Inyectable	$ 18.817.618	26	$ 723.754,54

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Enbrel 25 Mg Solución Para Inyección	$ 2.053.667.213	5.974	$ 343.753,14
Enbrel 50 Mg Solución Para Inyección	$ 186.192.309.390	3.038.682	$ 61.274,04
Enbrel 25 Mg Polvo Y Solvente Para Solución N Inyectable	$ 36.356.134	104	$ 349.578,21
Etanar 25 Mg Polvo Liofilizado	$ 15.350.484.694	44.139	$ 347.777,97
Filgrastim			
Biofigran 300 G	$ 279.880.106	6.842	$ 40.906,18
Biofigran 480 G	$ 1.025.266	1	$ 1.025.266,00
Filgrastim 300 Mcg	$ 3.108.150	30	$ 103.605,00
Filgrastim 300 Mcg/Ml Solución N Inyectable	$ 4.155.511.556	88.991	$ 46.695,86
Genfilgras 300 Mcg Inyectable	$ 2.198.178	18	$ 122.121,00
Genfilgras Solución N Inyectable 300 Mcg/Ml	$ 193.061.340	711	$ 271.534,94
Inmunef 30 Ui Solución Inyectable	$ 784.375	5	$ 156.875,00
Leucosos Inyectable 150mcg	$ 1.773.646	13	$ 136.434,31
Leucosos Inyectable 300mcg	$ 106.192.848	1.019	$ 104.212,80
Neupogen Solución Inyectable 30 Mu / 0 5 Ml	$ 3.424.798.402	36.343	$ 94.235,43
Neupogen Solución Inyectable 300 Mcg/1ml	$ 2.107.545.655	40.072	$ 52.594,50

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Neupogen Solución N Inyectable 300mcg/ 1 Ml	$ 387.748.009	4.135	$ 93.772,19
Nufil Safe	$ 2.533.780	20	$ 126.689,00
Zarzio 30 Mu/0 5 Ml Solución Inyectable O Para Perfusión En Jeringa Precargada	$ 2.866.938.013	41.695	$ 68.759,76
Zarzio 48 Mu/0 5 Ml Solución Inyectable	$ 988.177	11	$ 89.834,27
Folitropina Alfa			
Bemfola	$ 174.534.995	1.002	$ 174.186,62
Fenogest 225 Ui	$ 78.715.201	385	$ 204.455,07
Gonal F Inyector 450 Ui 33mcg /0 75ml	$ 2.116.907.363	2.950	$ 717.595,72
Gonal F 300 Ui 22 Mcg /0 5 Ml Inyector Folitropina Alfa R Hfsh	$ 74.939.561	148	$ 506.348,39
Gonal F Inyector 300ui 22 Mcg /0 5 Ml	$ 1.713.203.612	3.522	$ 486.429,19
Gonal F Inyector 900 Ui 66 Mcg /1 5 Ml	$ 5.766.063.716	18.163	$ 317.462,08
Pergoveris 150 Ui/75 Ui	$ 2.694.055.838	11.330	$ 237.780,74
Infliximab			
Remicade	$ 18.304.178.514	21.156	$ 865.200,35
Remsima 100 Mg	$ 16.249.194.203	35.166	$ 462.071,15
Insulina Aspartato			
Novomix 30	$ 8.700	1	$ 8.700,00

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Novorapid 100 U/Ml	$ 44.279.553.713	1.906.854	$ 23.221,26
Novorapid 100 U/Ml Vial	$ 681.628	34	$ 20.047,88
Novorapid 100 U/Ml 10 Ml Vial	$ 2.166.143	237	$ 9.139,84
Ryzodeg 100 Unidades/Ml	$ 981.898	10	$ 98.189,80
Insulina Glargina			
Basaglar	$ 1.624.245.746	256.072	$ 6.342,93
Basalog	$ 2.043.144.544	131.978	$ 15.480,95
Glaritus 100ui/Ml Solución N Inyectable	$ 2.513.260.837	120.909	$ 20.786,38
Insulina Glargina 100ui/Ml	$ 42.856.924	1.934	$ 22.159,73
Lantus 100 U / Ml	$ 60.612.799.851	4.483.775	$ 13.518,25
Lantus 100 Iu/Ml	$ 262.691.120.867	15.754.142	$ 16.674,42
Podevta 100 Ui/Ml Solución Inyectable En Cartucho	$ 17.604.841	298	$ 59.076,65
Podevta 100ui/ Ml Solución Inyectable Vial	$ 25.795.486	2.315	$ 11.142,76
Soliqua 10 40	$ 13.645.354.056	182.112	$ 74.928,36
Soliqua 30 60	$ 20.535.883.608	163.376	$ 125.697,06
Toujeo	$ 40.486.150.531	1.189.450	$ 34.037,71
Insulina Lispro			

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Admelog	$ 7.806.303	41	$ 190.397,63
Humalog Mix 25	$ 176.520	10	$ 17.652,00
Humalog Mix 25 100u/Ml Suspensión Inyectable En Cartuchos	$ 2.624.558	579	$ 4.532,92
Humalog Mix 50	$ 740.560	17	$ 43.562,35
Humalog 100 U/Ml	$ 51.016.582.502	2.030.536	$ 25.124,69
Humalog Kwikpen 200 U / Ml	$ 3.331.978	2.150	$ 1.549,76
Pegfilgrastim			
Genfilgras Peg	$ 46.753.280.686	52.774	$ 885.915,05
Neulastim Solución Inyectable 6 Mg/0 6 Ml	$ 117.744.032.672	97.970	$ 1.201.837,63
Peg Grafeel Solución N Inyectable 6mg/0 6ml	$ 13.091.533.116	14.154	$ 924.935,22
Ranibizumab			
Lucentis 10 Mg /Ml Solución Inyectable	$ 89.033.954.401	63.610	$ 1.399.684,87
Rituximab			
Acellbia	$ 15.481.136	4	$ 3.870.284,00
Iximab 10mg/Ml	$ 119.147.796	43	$ 2.770.878,98
Maball 500 Solución Inyectable	$ 11.700.318.422	3.428	$ 3.413.161,73
Maball 100 Solución N Inyectable	$ 751.761.017	1.566	$ 480.051,73

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Mabthera Concentrado De Solución N Para Infusion 500 Mg / 50 Ml	$ 153.230.983.649	3.225.789	$ 47.501,86
Mabthera Solución N Inyectable 1400 Mg/11 7 Ml	$ 8.009.977.596	1.475	$ 5.430.493,29
Mabthera Solución N Inyectable 1400 Mg/11 7 Ml 120mg/Ml	$ 31.745.019.516	8.019	$ 3.958.725,47
Mabthera Roche Solución Para Infusión 10 Mg/Ml	$ 32.083.257.539	41.079	$ 781.009,79
Rixathon 10mg/Ml Solución Concentrada Para Infusión	$ 12.175.397.690	8.979	$ 1.355.985,93
Tidecron 100 Mg/10 Ml	$ 3.092.863	1	$ 3.092.863,00
Truxima	$ 10.629.584.426	8.730	$ 1.217.592,72
Somatropina			
Bio Tropin 12 Ui Polvo Liofilizado Para Reconstituir	$ 22.851.107	59	$ 387.306,90
Bio Tropin 4 U I Polvo Liofilizado Para Reconstituir	$ 1.192.416	6	$ 198.736,00
Genotropin 12 Mg 36 U I Polvo Para Reconstituir A Solución Inyectable	$ 60.980.960.248	574.534	$ 106.139,86
Genotropin 5 3 Mg 16 U I Polvo Para Inyección	$ 1.686.700.265	42.443	$ 39.740,36
Growtropin Aq 16 U /2 Ml Inyectable	$ 4.673.524	22	$ 212.432,91
Growtropin Aq 4 U I / 0 5 Ml 8 Ui/1ml 12ui/1 5 Ml Somatropina	$ 3.435.453	3	$ 1.145.151,00
Hormona De Crecimiento Humana Recombinante Somatropina 4 U I	$ 32.059.414	212	$ 151.223,65
Humatrope 18 Ui	$ 5.725.755	5	$ 1.145.151,00

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Norditropin Nordiflex 10 Mg/1 5 Ml	$ 11.515.752.622	43.246	$ 266.284,80
Norditropin Nordiflex 15 Mg/1 5 Ml	$ 2.377.413.467	5.256	$ 452.323,72
Norditropin Nordiflex 5 Mg/1 5 Ml	$ 611.769.261	4.651	$ 131.534,99
Omnitrope Solución Inyectable En Cartucho De 5 Mg / 1 5 Ml	$ 181.929	3	$ 60.643,00
Omnitrope Solución Inyectable En Cartucho De 10 Mg / 1 5 Ml	$ 7.090.974.142	216.870	$ 32.696,89
Omnitrope Solución Inyectable En Cartucho De 15 Mg /1 5 Ml	$ 2.383.940.150	8.887	$ 268.250,27
Saizen 20 Mg/ 2 5ml 8mg/Ml	$ 31.189.268.894	2.135.897	$ 14.602,42
Saizen 6 Mg /1 03ml 5 83mg/Ml	$ 2.702.078.932	8.776	$ 307.894,14
Serostim 4 Mg	$ 16.860	30	$ 562,00
Somatogen 1 33 Mg 4 U I Polvo Para Reconstituir A Solución Inyectable	$ 2.956.307	38	$ 77.797,55
Teriparatide			
Biosett	$ 11.106.185.859	307.879	$ 36.073,22
Forteo 250mcg/Ml	$ 59.149.482.575	85.015	$ 695.753,49
Teotide	$ 31.954.585.400	861.265	$ 37.101,92
Trastuzumab			
Herceptin	$ 18.133.912	4	$ 4.533.478,00
Herceptin Polvo Liofilizado Para Infusión 440 Mg	$ 240.774.162.090	84.327	$ 2.855.235,55

Compuesto Activo Y Medicamento	Suma De Valor Total Facturado	Suma De Total Unidades Facturadas	Precio Promedio
Herceptin Solución Inyectable 600mg/5ml	$ 85.597.866.164	22.481	$ 3.807.564,88
Herceptin Polvo Liofilizado Para Infusión N 150mg	$ 3.112.094.825	2.198	$ 1.415.875,72
Herzuma 440 Mg Polvo Liofilizado	$ 1.841.231.340	945	$ 1.948.392,95
Ogivri	$ 24.350.114.276	6.934	$ 3.511.698,05
Soliris 300 Mg Solución Para Infusión N Intravenosa	$ 209.128.041.436	15.361	$ 13.614.220,52
Tecentriq Concentrado Para Solución Para Infusión N 1200 Mg/20 Ml	$ 89.874.720	6	$ 14.979.120,00
Trazimera 440mg Polvo Para Concentrado Para Solución N Para Infusión N	$ 16.390.974.713	105.678	$ 155.103,15
Total, General	**$ 3.677.099.071.447**	**69.923.513**	

Bibliografía

Agbogbo, F. K., Ecker, D. M., Farrand, A., Han, K., Khoury, A., Martin, A., McCool, J., Rasche, U., Rau, T. D., Schmidt, D., Sha, M., & Treuheit, N. (2019). Current perspectives on biosimilars. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, *46*(9–10), 1297–1311. https://doi.org/10.1007/s10295-019-02216-z

Aguirre Sajami, C. R., Barona Meza, C. M., & Dávila Dávila, G. (2020). La rentabilidad como herramienta para la toma de decisiones: análisis empírico en una empresa industrial. *Revista Valor Contable*, *7*(1), 50–64.

Aladul, M. I., Fitzpatrick, R. W., & Chapman, S. R. (2017). Impact of Infliximab and Etanercept Biosimilars on Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Utilisation and NHS Budget in the UK. *BioDrugs*, *31*(6), 533–544. https://doi.org/10.1007/s40259-017-0252-3

Alex Philippidis. (2014). The Top 25 Best-Selling Drugs of 2014. *Genetic Engineering & Biotechnology News*, *2014*, 1–14.

ANDI Cámara de la Industria Farmacéutica. (2018). *Cifras sector salud mercado farmacéutico*.

Andrade Pinelo, A. M. (2011). *Análisis ROA, ROE, ROI*. Contadores y Empresas. https://repositorioacademico.upc.edu.pe/bitstream/handle/10757/608313/Artículo 2 Noviembre 2011 Análisis del ROA ROE y ROI.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Azevedo, V. F., Mysler, E., Álvarez, A. A., Hughes, J., Flores-Murrieta, F. J., & De Castilla, E. M. R. (2014). Recommendations for the regulation of biosimilars and their implementation in Latin america. *GaBI Journal*, *3*(3), 143–148. https://doi.org/10.5639/gabij.2014.0303.032

Bernal-Camargo, D. R., Gaitán-Bohórquez, J. C., & León-Robayo, É. I. (2018). *Medicamentos biosimilares en Colombia: una revisión desde el consumo informado*. Revista Ciencias de La Salud. https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6772

C, Molina P, Andrés J, et al. (2017). Oferta de medicamentos biosimilares a la caja

costarricense de seguro social: posible impacto economico para la seguridad social. *Impact for Social Security*, *506*, 22–36.

Cacino, R. (2016). El Arancel. *Amicus Curiae*, *1*(7), 30.

Clavijo, R. (2015). *Influencia del tipo de cambio en la balanza comercial y el PBI en colombia 2000 a 2013*.

Comisión Europea, D. G. de C. (2019). *¿ Qué tamaño tiene la economía de la UE ? Régimen de intercambios comerciales Empleo e igualdad*.

Corporación Biointropic; Universidad EAFIT;Science innovation link office (SILO). (2018). Estudio sobre Bioeconomía como fuente de nuevas industrias basadas en el capital natural de Colombia, Fase II. *DNP Departamento Nacional de Planeación*, 206.

DANE. (2021). *Historicos Producto Interno Bruto*.

Data Commons Google. (2022). *Estados Unidos DESCRIPCIÓN GENERAL*.

Daubenfeld, T., Dassow, J., Keßler, M., & Schulze, J. (2016). Understanding the market dynamics of biosimilars. *Journal of Business Chemistry*, *13*(1), 33–46.

Farfan-Portet, M. I., Gerkens, S., Lepage-Nefkens, I., Vinck, I., & Hulstaert, F. (2014). Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *European Journal of Health Economics*, *15*(3), 223–228. https://doi.org/10.1007/s10198-013-0538-4

GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. (2022). *Biosimilares aprobados en Europa*.

Gherghescu, I., & Delgado-Charro, M. B. (2021). The biosimilar landscape: An overview of regulatory approvals by the EMA and FDA. *Pharmaceutics*, *13*(1), 1–16. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010048

Gordon, J. (2022). *Tasa de crecimiento anual compuesta*.

Haustein, R. (2012). Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, *1*(3), 120–126. https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0103.036

ICESI. (2019). EL MERCADO FARMA EN COLOMBIA: CRECE EN VALORES Y NADA PARECE DETENER EL NO POS. *Cuestion Salud*.

IMS Institute for Healtcare informatics. (2015). Institute for Healthcare Informatics. Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications. *IQVIA Institute for Human Data Science*, *November 2015*, 1–43.

IQVIA. (2020). Biosimilars in the United States, 2020-2024. *IQVIA Institute for Human Data Science -Biotechnology Law Report*.

IQVIA. (2021a). Los biosimilares en el punto de mira. *IQVIA Institute for Human Data Science*.

IQVIA. (2021b). The Impact of Biosimilar Competition in Europe. *IQVIA Institute for Human Data Science*, *May*, 33.

Joseph, E. (2016). The challenging future of the biosimilars market. *Journal of Pharmacy Practice*, *29*(3), 266–267. https://doi.org/10.1177/0897190016648304

Kang, H. N., & Knezevic, I. (2018). Regulatory evaluation of biosimilars throughout their product life-cycle. *Bulletin of the World Health Organization*, *96*(4), 281–285. https://doi.org/10.2471/BLT.17.206284

Kang, H. N., Thorpe, R., Knezevic, I., Blades, C. D. R. Z., Casas Levano, M., Chew, J. Y., Chilufya, M. B., Chirachanakul, P., Chua, H. M., Farahani, A. V., Ghobrial, M. R. W., Habahbeh, S., Hamel, H., Kim, G. H., Perez Rodriguez, V., Putri, D. E., Rodgers, J., Savkina, M., Semeniuk, O., … Yamaguchi, T. (2020). The regulatory landscape of biosimilars: WHO efforts and progress made from 2009 to 2019. *Biologicals*, *65*(March), 1–9. https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.02.005

Kang, H. N., Thorpe, R., Knezevic, I., Casas Levano, M., Chilufya, M. B., Chirachanakul, P., Chua, H. M., Dalili, D., Foo, F., Gao, K., Habahbeh, S., Hamel, H., Kim, G. H., Perez Rodriguez, V., Putri, D. E., Rodgers, J., Savkina, M., Semeniuk, O., Srivastava, S., … Yamaguchi, T. (2021). Regulatory challenges with biosimilars: an update from 20 countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1491*(1), 42–59. https://doi.org/10.1111/nyas.14522

Long, M., Trout, J., & Akpinar, P. (2009). Php15 Biosimilars: Hgh To Tnfs, How Will Payers Respond? *Value in Health*, *12*(7), A240. https://doi.org/10.1016/s1098-3015(10)74170-x

Manova, M., Savova, A., Vasileva, M., Terezova, S., Kamusheva, M., Grekova, D., Petkova, V., & Petrova, G. (2018). Comparative price analysis of biological products for treatment of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, *9*(SEP), 1–8. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01070

Mehr, S. R., & Brook, R. A. (2019). Biosimilars in the USA: Will New Efforts to Spur Approvals and Access Spur Uptake and Cost Savings? *Pharmaceutical Medicine*, *33*(1), 1–8. https://doi.org/10.1007/s40290-018-00262-z

Mellstedt, H. (2010). *The Future of Biosimilars*. Hospital Pharmacy Europe. https://doi.org/10.5138/09750215.1930

Mewies, M., & Mewies, M. (2019). *Biosimilars : Change , challenge , and*

accomplishments Correspondence to : 28(2), 60–66.

Milena, S., López, M., Giovanni, W., & Barbosa, J. (2012). Mercado de medicamentos biotecnológicos en el Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Cien. Tecnol. Salud. Vis. Ocul*, *10*(2), 59–78.

Ministerio de comercio. (2019). PLAN DE NEGOCIOS - Sector farmaceutico visión a 2032. *Ministerio de Comercio*, 1–152.

Ministerio de comercio, industria y turismo. (2017). *Decreto numero 1342 del 11 de agosto de 2017*.

Ministerio de comercio, industria y turismo. (2018). *Decreto numero 272 del 13 de febrero de 2018*.

Ministerio de comercio, industria y turismo. (2021). *Decreto 1881 de 2021*.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014a). *ABECÉ sobre medicamentos biotecnológicos*. 5.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014b). *Decreto 1782 de 2014*.

Montoro Cazorla, D. (2008). *Métodos Estadísticos en la Ingeniería*. http://www4.ujaen.es/~dmontoro/Metodos/Tema 9.pdf

Mosegui, G. B. G., Antõnanzas, F., de Mello Vianna, C. M., & Rojas, P. (2021). Drug prices in Latin American countries: the case of rheumatoid arthritis Biosimilars. *Advances in Rheumatology*, *61*(1). https://doi.org/10.1186/s42358-021-00172-w

Nonsoque, J. C. (2019). *El gasto en salud de Colombia es 7,2% del PIB, según informe de la Ocde*.

Nuñez, L., Rojas, L. E., Campo, S., & Castro, J. A. (2007). Retos y contradicciones de la industria biotecnológica actual. *Biotecnología Aplicada*, *12*(2), 275–278.

OCDE. (2021). *Panorama de la Salud 2021: Indicadores de la OCDE*. Health at a Glance.

Oficina de Estudios Económicos. (2021). *Dinámica de la economía colombiana en 2021 Tercer informe-diciembre de 2021*. 1–72.

Ortiz-Prado, E., Ponce-Zea, J., Vasconez, J. E., Castillo, D., Checa-Jaramilloz, D. C., Rodríguez-Burneo, N., Andrade, F., Intriago- Baldeón, D. P., & Galarza-Maldonado, C. (2020). Current trends for biosimilars in the Latin American market. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, *9*(2), 64–74. https://doi.org/10.5639/gabij.2020.0902.011

Patel, D., Gillis, C., Naggar, J., Mistry, A., & Mantzoros, C. S. (2017). The rise of biosimilars: How they got here and where they are going. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *75*, 45–53. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.07.008

Rathore, A. S., & Bhargava, A. (2020). Biosimilars in Developed Economies: Overview, Status, and Regulatory Considerations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *110*(June 2019), 104525. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104525

Rathore, A. S., Vulto, A. G., Stevenson, J. G., & Shah, V. P. (2019). Challenges with Successful Commercialization of Biosimilars. *BioPharm International*, *May*.

Riesgo, M. (2019). *Industria y Mercado La industria europea aporta €206.000 millones a la economía de la UE Marta Riesgo*.

Roche S.A. (2022). *Desarrollando nuevas soluciones en Pharma para responder a los retos actuales*.

Rognoni, C., Bertolani, A., & Jommi, C. (2018). Budget impact analysis of rituximab biosimilar in Italy from the hospital and payer perspectives. *Global & Regional Health Technology Assessment: Italian; Northern Europe and Spanish*, *2018*, 228424031878428. https://doi.org/10.1177/2284240318784289

Salguero R., S. I. (2019). Guía Práctica: costeo de una exportacion e importacion. *Camara de Comercio de Bogotá*, 12.

Schiestl, M., Zabransky, M., & Sörgel, F. (2017). Ten years of biosimilars in Europe: Development and evolution of the regulatory pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, *11*, 1509–1515. https://doi.org/10.2147/DDDT.S130318

Sharma, A., Khante, S., Mahadik, K. R., & Gaikwad, V. L. (2020). Regulatory Perspective of International Agencies for Development of Biosimilar Products (Monoclonal Antibodies): An Overview. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, *54*(5), 965–977. https://doi.org/10.1007/s43441-020-00112-8

Simoens, S., Jacobs, I., Popovian, R., Isakov, L., & Shane, L. G. (2017). Assessing the Value of Biosimilars: A Review of the Role of Budget Impact Analysis. *PharmacoEconomics*, *35*(10), 1047–1062. https://doi.org/10.1007/s40273-017-0529-x

Simoens, S., & Vulto, A. G. (2021). A health economic guide to market access of biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *21*(1), 9–17. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1849132

Steiner, R., Bernal, S., Castillo, J., & Garzón, K. (2012). Pertinencia de incentivar la competencia en el mercado de medicamentos biotecnológicos en Colombia y su impacto sobre las finanzas del sector de la salud. *Academia.Edu*, *August*.

Tzeng, L. (2010). Follow-on biologics, data exclusivity, and the FDA. *Berkeley Technology Law Journal*, :135–158.

U.S Food Drug and Administration. (2022). *FDA-Approved Biosimilar Products*.

Universidad de Santiago de Compostela. (2012). *Regresión Lineal Múltiple El modelo, estimación de los parámetros, contrastes*. http://eio.usc.es/eipc1/BASE/BASEMASTER/FORMULARIOS-PHP-DPTO/MATERIALES/Mat_50140128_RegresionMultiple.pdf

Valdivieso Taborga, C. E., Valdivieso Castellón, R., & Valdivieso Taborga, O. A. (2011). DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL MEDIANTE EL USO DE ÁRBOLES DE DECISIÓN. *UPB - Investigación & Desarrollo*, *11*, 148–176.

Velandia, C., Segura, C., & Fierro, M. S. (2013). INFRAESTRUCTURA DE PUERTOS MARÍTIMOS COMO DETERMINANTE PARA EL INCREMENTO DE LA COMPETITIVIDAD EN COLOMBIA. *Universidad Del Rosario*.

Vera, E. (2011). Tope al recobro de farmacos es aun perverso. *UN Periódico, 149*, *149*, 1–7.

Vidal Vademecum Spain. (2018). *Enoxaparina Sodica*. Vademecum.

Vidal Vademecum Spain. (2019). Trastuzumab. *Vademecum*, 1–13.

Vidal Vademecum Spain. (2020a). *Bevacizumab*. Vademecum.

Vidal Vademecum Spain. (2020b). *Etanercept*. Vademecum.

Vidal Vademecum Spain. (2020c). *Insulina Glargina*. Vademecum.

Vidal Vademecum Spain. (2021). *Somatropina*. Vademecum.

Vidal Vademecum Spain. (2022). *Rituximab*. Vademecum.

World Health Organization (WHO) TRS 977. (2009). Annex 2 Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic. *World Health Organization Technical Report Series*.