SERIE
BUSCANDO REMEDIO
5

# Impacto de la protección a los datos de prueba con exclusividad

(Decreto 2085 de 2002) 2012-2019

*Informe final*

*Coordinador*
Álvaro Zerda Sarmiento

*Equipo de trabajo*
Claudia Marcela Vargas Peláez
Francisco Rossi Buenaventura
María Fernanda Chacón Garzón
Juan Esteban Fajardo Gaitán
Harold Silva Carvajal
Chonny Alexander Herrera

Serie **BUSCANDO REMEDIO No. 5**
**Impacto de la protección a los datos de prueba con exclusividad. (Decreto 2085 de 2002) 2012-2019**

ISBN: 978-958-57014-4-1

© IFARMA
Carrera 15 No. 32-70, Piso 1
Teléfono: +(57) 317 4356309
Bogotá D.C., Colombia
www.ifarma.org

*Diseño y diagramación:* Carlos Cepeda Ríos
*Impresión:* Alternativa Gráfica S.A.S.

Bogotá D.C., Colombia
Marzo de 2022

Impreso en Colombia
*Printed in Colombia*

IFARMA

Es un instituto de investigación y de consultoría, focalizado en los temas relativos a los medicamentos (acceso, uso y calidad) con una mirada internacional. A su vez incide en las políticas públicas de salud y en las relativas a los medicamentos, especialmente en los países de América Latina.

# Contenido


Presentación 21

1. Antecedentes 25

*1.1. Impacto de la protección de datos de prueba en el periodo 2003-2011* *25*

*1.2. Principales hechos ocurridos entre 2012-2020* *28*

2. Análisis de las solicitudes de protección de datos negadas 31

**Parte I. Análisis de la aplicación del Decreto 2085 de 2002** **31**

*2.1. Metodología* *33*

*2.2. Resultados* *34*

*2.3. Casos especiales* *38*

*2.3.1. Aflibercept (Zaltrap®) [T3]* *38*

*2.3.2. Darbepoetina alfa (Aranesp®)* *38*

*2.3.3. Lacosamida (Cosamide®)* *39*

*2.3.4. Sacubitrilo valsartán sódico hidratado (Entresto®)* *39*

*2.3.5. Ixazomib Citrato (Ninlaro®) [T3]* *40*

*2.3.6. Eliglusat (Cerdelga®) [T3]* *41*

*2.3.7. Daclizumab Beta (Zinbryta®) [T3]* *42*

*2.3.8. Tenofovir alafenamida fumarato (Vemlidy®) [T3]* *43*

*2.3.9. Tenofovir alafenamida (Genvoya Y®) [T3]* *43*

3. Análisis de la aplicación de la excepción del inciso 4b sobre similitud de moléculas de síntesis 45

*3.1. Método propuesto para el análisis de similitud de estructuras de fármacos de síntesis química* *49*

*3.2. Resultados* *53*

*3.2.1. A16AX: Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo* 56
*3.2.2. C02KX: Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar* 57
*3.2.3 C09CA: Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA)* 59
*3.2.4. C10AA: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa* 61
*3.2.5. C10AX: Otros agentes modificadores de lípidos* 62
*3.2.6. G04BD: Medicamentos para la frecuencia urinaria y la incontinencia* 63
*3.2.7. H05BX: Otros agentes antiparatiroideos* 65
*3.2.8. J02AX: Otros antimicóticos de uso sistémico* 67
*3.2.9. J05AJ: Inhibidores de integrasa* 68
*3.2.10 L01BA: Análogos de ácido fólico (antimetabolito)* 69
*3.2.11. L01EA: Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL* 71
*3.2.12. L01EB: Inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)* 74
*3.2.13 L01EX: Otros inhibidores de proteína quinasa* 76
*3.2.14. L01XG: Inhibidores de proteosoma* 81
*3.2.15. L04AA: Inmunosupresores selectivos* 83
*3.2.16. L04AX: Otros inmunosupresores* 84
*3.2.17. N06AX: Otros antidepresivos* 86
*3.2.18. N07XX: Otros medicamentos para el sistema nervioso* 87
*3.3. Aplicación del método a moléculas a las que les negaron la protección de datos durante el periodo de estudio* 91
*3.3.1. Teriflunomida y Leflunomida* 93
*3.3.2. Gemigliptina y Sitagliptina [T3]* 94
*3.3.3. Naloxegol y naloxona* 95
*3.3.4. Ixazomib, bortezomib y carfilzomib* 95
*3.3.5. Pomalidomida y lenalidomida* 97
*3.3.6. Tenofovir alafenamida y tenofovir* 97
*3.3.7. Brexpiprazol y aripiprazol* 98
*3.3.8 Darolutamida, apalutamida, enzalutamida y bicalutamida* 99
*3.4. Conclusiones* 103
4. Análisis del concepto de esfuerzo considerable 105

*5. Descripción de los productos protegidos entre los años 2012-2019* 113

**Parte II. Análisis del impacto económico del Decreto 2085 de 2002 113**

*6. Comportamiento del mercado de los productos protegidos* 123

*6.1. Productos que han tenido competencia después del vencimiento de la protección de datos de prueba* 125

*6.2. Productos que no han tenido competencia luego del vencimiento de la protección de datos de prueba* 128

*6.3. Dinámica económica de la protección de datos de prueba* 131

*6.3.1. Procedimiento de análisis* 132

*6.3.2. Dinámica económica de los PA biológicos* 134

*6.3.3. Dinámica económica de los PA de síntesis química* 140

*6.4. análisis de las posibles causas del retraso o inexistencia de competencia* 152

*6.4.1. Protección de patentes* 153

*6.4.2. Aplicación del Decreto 1782 de 2014. Regulación de productos biológicos* 157

*6.4.3. Protección ampliada* 160

*6.5. Análisis de casos particulares de PA de alto impacto económico* 165

*6.5.1. Grupo terapéutico L (anticancerígenos)* 165

*6.5.2. Grupo terapéutico J (antiinfecciosos)* 170

*6.5.3. Medicamentos para enfermedades raras* 174

*6.5.4. Caso particular bevacizumab (Avastin, de Roche)* 177

*6.5.5. Caso particular pembrolizumab* 181

*6.5.6. Caso particular nivolumab* 182

*6.5.7. Otros medicamentos de alto precio* 183

*6.5.8. Caso particular adalimumab* 187

*6.5.9. Caso particular pregabalina* 190

*6.5.10. Caso particular lenalidomida* 194

*6.5.11. Caso particular abiraterona* 194

*6.5.12. Caso particular omalizumab* 196
*6.5.13. Caso particular ustekinumab* 197
*6.5.14. Caso particular sitagliptina y sitagliptina + metformina* 198
*6.5.15. Caso particular linagliptina y asociaciones más empaglifozina y asociaciones* 199
*6.5.16. Caso particular liraglutida* 201
*6.5.17. Caso particular abatacept* 204
*6.5.18. Caso particular certolizumab* 205
*6.5.19. Caso particular tocilizumab* 206
*6.5.20. Caso particular golimumab* 207
7. Estimación del impacto 209
*en el valor total de ventas de PA protegidos, de las diferencias entre precios de medicamentos de marcas pioneras y los precios de medicamentos de marcas competidoras y medicamentos genéricos genuinos* 209
*7.1. Metodología para el cálculo del impacto en valor total de las ventas* 209
*7.2. Resultados* 211
8. Conclusiones 213
*8.1. Conclusión general* 213
*8.2. Se confirman evidencias encontradas en el estudio de 2011* 215
*8.3. Características de los productos protegidos* 216
*8.4. Comportamiento en el tiempo del mercado de principios activos protegidos* 218
*8.5. Impacto económico de la protección de datos de prueba* 221
9. Recomendaciones 223
Referencias 225
Anexos: Código QR 240

# Índice de tablas

Tabla 1. Categorías de razones de negación de la protección de datos de prueba entre 2012 y 2019 36

Tabla 2. Moléculas que potencialmente pueden incumplir el artículo cuarto, inciso b, del Decreto 2085 de 2002. 54

Tabla 3. Resultado del análisis de similitud entre ácido tióctico, sapropterina y eliglustat 56

Tabla 4. Coeficiente de similitud estructural entre antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar 58

Tabla 5. Resultado del análisis de similitud entre bosentan, ambrisentan y macitentan 58

Tabla 7. Coeficiente de similitud estructural entre bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) 61

Tabla 8. Resultado del análisis de similitud entre olmesartán, azilsartán y valsartán 61

Tabla 9. Resultado del análisis de similitud entre rosuvastatina y pitavastatina 62

Tabla 10. Resultado del análisis de similitud entre ezetimiba y lomitapide 63

Tabla 11. Resultado del análisis de similitud de mirabegron respecto a solifenacina y darifenacina 64

Tabla 12. Resultado del análisis de similitud entre darifenacina y solifenacina 65

Tabla 13. Resultado del análisis de similitud entre cinacalcet y etelcalcetida 66

Tabla 14. Resultado del análisis de similitud entre micafungina y anidulafungina 68

Tabla 15. Resultado del análisis de similitud entre dolutegravir y raltegravir 69

Tabla 16. Resultado del análisis de similitud entre pemetrexed y pralatrexato 70

Tabla 17. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa bcr-abl bajo análisis 73

Tabla 18. Resultado del análisis de similitud entre dasatinib, nilotinib y ponatinib 73

Tabla 19. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa del egfr bajo análisis 76

Tabla 20. Resultado del análisis de similitud entre gefitinib, erlotinib y afatinib 76

Tabla 21. Resultado del análisis de similitud de osimetinib respecto a dasatinib, nilotinib y ponatinib 76

Tabla 22. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa bajo análisis 79

Tabla 23. Resultado del análisis de similitud entre sunitinib, sorafenib, pazopanib, regorafenib y nintedanib 79

Tabla 24. Resultado del análisis de similitud entre bortezomib y carfilzomib 82

Tabla 25. Resultado del análisis de similitud entre everolimus, fingolimod y tofacitinib 84

Tabla 26. Resultado del análisis de similitud entre lenalidomida y pirfenidona 86

Tabla 27. Resultado del análisis de similitud de agomelatina respecto a duloxetina y vortioxetina 87

Tabla 28. Resultado del análisis de similitud entre duloxetina y vortioxetina 87

Tabla 29. Resultado del análisis de similitud entre fampridina y tafamidis 88

Tabla 30. Resumen de resultados del análisis de similitud entre moléculas de síntesis 88

Tabla 31. Moléculas cuya protección de datos de prueba se negó con motivos de similitud con otras estructuras 92

Tabla 32. Resultado del análisis de similitud entre teriflunomida y leflunomida 94

Tabla 33. Resultado del análisis de similitud entre gemigliptina y sitagliptina 95

Tabla 34. Resultado del análisis de similitud entre naloxegol y naloxona 95

Tabla 35. Resultado del análisis de similitud de ixazomib respecto a bortezomib y carfilzomib 96

Tabla 36. Resultado del análisis de similitud entre pomalidomida y lenalidomida 97

Tabla 37. Resultado del análisis de similitud entre tenofovir alafenamida y tenofovir 98

Tabla 38. Resultado del análisis de similitud entre aripiprazol y

Tabla 39. Coeficiente de similitud entre darolutamida, apalutamida, enzalutamida y bicalutamida 100

Tabla 40. Resultado del análisis de similitud de darolutamida con apalutamida, enzalutamida y bicalutamida 100

Tabla 41. Cuadro general productos con protección de datos en el periodo 2012-2019 115

Tabla 42. País de origen de los laboratorios titulares de exclusividad otorgadas durante 2012-2019 116

Tabla 43. País de origen de los laboratorios titulares de exclusividad vigentes durante 2012-2019 117

Tabla 44. Distribución según origen de las NEQ con protección vigente entre 2012 y 2019 y valor del mercado (millones de pesos corrientes) 119

Tabla 45. Distribución por grupo terapéutico de las NEQ a las que se les otorgó protección durante el periodo 2012-2019 120

Tabla 46. Distribución por grupo terapéutico de las NEQ con protección vigente durante el periodo 2012-2019 121

Tabla 47. Valor del mercado del total de NEQ protegidas, según ATC (millones de pesos corrientes) 2012-2019 122

Tabla 48. NEQ con protección vencida y número de competidores registrados en el Invima de las protecciones de datos vencidas entre 2006 y 2019 126

Tabla 49. Cantidad de NEQ vencidas y sin competidor por grupo ATC 129

Tabla 50. Principios activos con protección vencida y sin competidor, ubicados dentro de los primeros 40 PA protegidos de mayores ventas (millones de pesos constantes de 2015), 2012-2019 130

Tabla 51. Participación de las NEQ vencidas sin competencia con mayores ventas en grupos terapéuticos (millones de pesos constantes 2015) 131

Tabla 52. Participación en ventas, por unidades, de PA biológicos, en referencia a 218 PA protegidos, 2012-2019 138

Tabla 53. Participación ventas, por valor, de PA biológicos, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019 140

Tabla 54. Participación en ventas, por unidades, de PA de síntesis química, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019 148

Tabla 55. Participación en ventas, por valor, de PA de síntesis química, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019 149

Tabla 56. NEQ con protección de datos vigente entre 2012-2019 y que tienen patente vigente 153

Tabla 57. Vencimiento de protección de datos y de patente para NEQ con protección de datos vigente 154

Tabla 58. Cantidad y porcentaje de productos con protección ampliada en el mercado, 2012-2019 161

Tabla 59. Valor del mercado de productos protegidos, con protección ampliada (millones de pesos corrientes y porcentajes) 2012-2019 162

Tabla 60. Casos de protección ampliada por nueva concentración y nueva marca, 2003-2019 163

Tabla 61. Casos de protección ampliada por nueva marca del laboratorio titular de la protección de datos 2003-2019 164

Tabla 62. Ventas en valor de 5 PA oncológicos de mayor impacto, 2012 a 2019 (millones de pesos constantes de 2015) 175

Tabla 63. Ventas en valor de 5 PA oncológicos de alto costo, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015) 177

Tabla 64. Evolución de los precios de diferentes productos por PA (millones de pesos constantes 2015)* 184

Tabla 65. Total de ventas en el periodo 2015-2020* (millones de pesos constantes 2015) 185

Tabla 66. Peso porcentual del precio de medicamentos competidores de marca y genéricos genuinos con respecto al del medicamento pionero, por grupo terapéutico, 2012-2019 210

Tabla 67. Diferencia entre ventas valoradas a precios de pioneros y a precios de competidores, por grupo terapéutico, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015) 212

# Índice de figuras

Figura 1. Representación gráfica del índice de Tanimoto para dos conjuntos 46

Figura 2. Ejemplo del cálculo de búsqueda de similitud utilizando bit-based fingerprints y el coeficiente de Tanimoto 47

Figura 3. Tabla de análisis de similitud entre moléculas de síntesis 51

Figura 4. Diagrama de flujo método de identificación de similitud de estructuras químicas 51

Figura 5. Ejemplo de dos de los 18 grupos en los que puede haber incumplimiento de la excepción 4b del decreto 53

Figura 6. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo A16AX 56

Figura 7. Estructuras de moléculas bajo análisis: bosentan, ambrisentan y macitentan 57

Figura 8. Estructura de riociguat 59

Figura 9. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis de grupo C09CA 60

Figura 10. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis del grupo C10AA 62

Figura 11. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo C10AX 63

Figura 12. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo G04BD 64

Figura 13. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo H05BX 65

Figura 14. Sitio de unión de cinacalcet y etelcalcetida al receptor sensor de calcio 66

Figura 15. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis del grupo J02AX 67

Figura 16. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo J05AJ 68

Figura 17. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo L01BA 70

Figura 18. Estructuras de dasatinib y nilotinib 72

Figura 19. Estructuras y farmacóforo de nilotinib y ponatinib 72

Figura 20. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo L01EA 73

Figura 21. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis en el grupo L01EA 75

Figura 22. Estructura de osimertinib 75

Figura 23. Estructura de pazopanib 77

Figura 24. Estructuras de sunitinib y nintedanib 77

Figura 25. Estructuras de sorafnib y regorafenib 78

Figura 26. Estructura y farmacóforo de algunos inhibidores del receptor VEGF-2 80

Figura 27. Estructuras y farmacóforo de inhibidores del proteosoma 82

Figura 28. Estructuras de los inmunosupresores selectivos bajo análisis 83

Figura 29. Estructura de lenalidomida y pirfenidona 85

Figura 30. Estructura de las moléculas bajo análisis en el grupo N06AX 86

Figura 31. Estructura de moléculas bajo análisis en el grupo N07XX 88

Figura 32. Estructuras teriflunomida y leflunomida 94

Figura 33. Estructuras de gemigliptina y sitagliptina 94

Figura 34. Estructuras de naloxegol y naloxona 95

Figura 35. Estructura de inhibidores del proteasoma 96

Figura 36. Estructuras de lenalidomida y pomalidomida 97

Figura 37. Estructuras de tenofovir alafenamida y tenofovir 98

Figura 38. Estructura de aripiprazol y brexpiprazol 99

Figura 39. Estructuras de los antagonistas del receptor de andrógenos 100

Figura 40. Coeficiente de similitud entre moléculas cuya protección de datos fue negada 101

# Índice de gráficos

Gráfico 1. Frecuencia de los argumentos para la negación de protección de datos de prueba entre 2012 y 2019 37

Gráfico 2. Número de NEQ protegidas por año, 2003-2019 114

Gráfico 3. Valor del mercado total de medicamentos y del mercado de productos protegidos 2012-2019 117

Gráfico 4. Valor de mercado de productos protegidos como porcentaje del valor del mercado total 2012-2019 118

Gráfico 5. Valor del mercado de productos protegidos como porcentaje del valor del mercado de productos No-PBS-UPC 119

Gráfico 6. NEQ vencidas por año, con competidores y sin competidores a 2019 123

Gráfico 7. Número de laboratorios competidores que registraron ventas de medicamentos de síntesis química protegidos de 2007 en adelante 124

Gráfico 8. Participación de competidores de fabricación nacional de productos que tenían protección vencida en el periodo 2012-2019 en ventas por unidades y valores* 128

Gráfico 9. Valor total de ventas de medicamentos biológicos de 55 PA con protección de datos, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015) 135

Gráfico 10. Índices promedio de la evolución de los precios, en términos constantes de 2015, de PA biológicos regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 136

Gráfico 11. Índices promedio de la evolución de la cantidad de ventas de PA biológicos, protegidos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100) 137

Gráfico 12. Índice promedio de la evolución del valor de las ventas de PA biológicos, protegidos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100) 138

Gráfico 13. Volumen de ventas de medicamentos de 163 PA de síntesis química con protección de datos, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015) 141

Gráfico 14. Variación porcentual promedio de los precios de PA de síntesis química con protección de datos en diferentes horizontes de la protección, 2012-2019 142

Gráfico 15. Índice promedio de evolución de los precios de PA de SQ con protección de datos, sin competencia y con competencia, 2012-2019 (2012 = 100) 144

Gráfico 16. Índices promedio de la evolución de los precios de PA de síntesis química con regulación de precios y no regulados, 2012-2019 (valores constantes de 2015), (2012 = 100) 145

Gráfico 17. Índice promedio de la evolución de las ventas, en cantidad, de PA de síntesis química con protección de datos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100) 146

Gráfico 18. Índice promedio de la evolución de las ventas, en valor, de PA de síntesis química con protección de datos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (a valores constantes de 2015), (2012 = 100) 147

Gráfico 19. Índice promedio de evolución de precios a valores constantes de 2015, durante 2012-2019, según categoría de producto para la competencia (2012 = 100) 150

Gráfico 20. Niveles de precios de medicamentos según categoría de competidor, 2016 151

Gráfico 21. Participación porcentual promedio en ventas de 17 PA, según categoría de competencia, 2016 152

Gráfico 22. Variación porcentual promedio de los precios de PA antineoplásicos con protección de datos en diferentes horizontes de la protección y competencia, 2012-2019 166

Gráfico 23. Índices promedio de la evolución de precios, a precios constantes de 2015, de pa antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 168

Gráfico 24. Evolución del índice promedio de cantidades vendidas de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 168

Gráfico 25. Evolución del índice promedio de ventas en valores de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 169

Gráfico 26. Variación porcentual promedio de los precios de PA antiinfecciosos con protección de datos en diferentes horizontes de la protección y competencia, 2012-2019 171

Gráfico 27. Índices promedio de la evolución de precios, a precios constantes de 2015, de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 172

Gráfico 28. Evolución del índice promedio de cantidades vendidas de PA antiinfecciosos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 173

Gráfico 29. Evolución del índice promedio de ventas en valores de PA antiinfecciosos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100) 174

Gráfico 30. Evolución de cantidades y valores totales de ventas de 5 PA oncológicos de alto costo, 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes de 2015) 176

Gráfico 31. Ventas de bevacizumab (Avastin de Roche), 2012-2019 (unidades y millones de pesos corrientes) 178

Gráfico 32. Ventas de ranibizumab (Lucentis de Novartis), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 180

Gráfico 33. Ventas de aflibercept (Eylia de Bayer), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 180

Gráfico 34. Ventas de pembrolizumab (Keytruda, de Merck Sharp & Dohme), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 182

Gráfico 35. Ventas de nivolumab (Opdivo de Bristol Myers Squib), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 183

Gráfico 36. Evolución de las ventas de diferentes PA de alto precio (unidades y millones de pesos constantes 2015 185

Gráfico 37. Ventas de lomitapida (Juxtapid de Valentech), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 186

Gráfico 38. Ventas de medicamentos con registro sanitario expedido en 2018 (millones de pesos corrientes) 188

Gráfico 39. Ventas de adalimumab (Humira de Abbvie), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 189

Gráfico 40. Moléculas más prescritas en aplicativo Mipres 2018, según Sismed 192

Gráfico 41. Ventas de pregabalina (Lyrica + Alond vs. competidores), 2012-2019 (millones de pesos constantes 2015) 192

Gráfico 42. Ventas de pregabalina en número de unidades diversas, 2012-2019 193

Gráfico 43. Ventas de lenalidomida (Revlimid de Tecnofarma) 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 195

Gráfico 44. Ventas de abiraterona (Zytiga de Janssen) 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 195

Gráfico 45. Ventas de Omalizumab (Xolair de Novartis) según Sismed 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015) 196

Gráfico 46. Ustekinumab (Stelara de Janssen) (unidades y millones de pesos constantes 2015) 197

Gráfico 47. Ventas Januvia y Janumet valores, 2012-2019 (millones de pesos constantes 2015) 198

Gráfico 48. Ventas Trayenta, Trayenta Duo y Glyxambi de 2012 a 2019 en valores (millones de pesos corrientes) 200

Gráfico 49. Ventas liraglutida (Victoza y Saxenda) de 2012 a 2019 en valores (millones de pesos corrientes) 202

Gráfico 50. Ventas abatacept (Orencia) de 2012 a 2019 en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015) 205

Gráfico 51. Ventas certolizumab (Cimzia) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015) 206

Gráfico 52. Ventas tocilizumab (Actemra) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015) 207

Gráfico 53. Ventas golimumab (Simponi) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015) 208

# Presentación

El primero de octubre de 2020, se formalizó el Acuerdo Marco de Cooperación 1-2020 entre la Asociación de Industrias Farmacéuticas en Colombia (Asinfar) y la Fundación IFARMA, por medio del cual se establece la cooperación entre las partes en investigación aplicada en el terreno de las políticas farmacéuticas.

El presente documento corresponde al informe final del proyecto de investigación "Impacto de la protección a los datos de prueba con exclusividad (Decreto 2085 de 2002) 2012-2019". A esta presentación le sigue el apartado de antecedentes que describe un breve resumen de los principales hallazgos obtenidos en el estudio realizado por la Fundación IFARMA en 2012 sobre la protección de datos de prueba entre los años 2003 y 2011. También se pasa revista al principal hecho ocurrido entre 2012 y 2020 en relación con datos de prueba: el avance del proceso de la demanda de control de nulidad por inconstitucionalidad del Decreto 2085 de 2002, la cual fue presentada el 1.º de septiembre de 2015 por Juan Camilo Pérez. La primera parte del documento recopila los capítulos 2 al 4, que analizan aspectos relacionados con la implementación del Decreto 2085 de 2002 en el periodo de estudio. En el capítulo 2, se presenta el análisis de las solicitudes de protección de datos que fueron negadas en el periodo de estudio, en el cual se hace una categorización de los argumentos utilizados para soportar la negación de la protección, se analiza la frecuencia con que aparecen y se describen algunos "casos especiales" del comportamiento de las solicitudes o de la evaluación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima).

En el capítulo 3, se encuentra el análisis de la aplicación del concepto de nueva entidad química (neq), especialmente de la aplicación de la excepción del inciso b del artículo 4.º del Decreto 2085 de 2002, que trata de la no aplicación de la protección de datos de prueba a principios activos similares a otros que tuvieron protección, pero que se venció.

En este análisis se identificaron algunas inconsistencias en las decisiones del Invima, y se propone un método para identificar la similitud de las moléculas, de modo que el proceso sea sistemático, más objetivo y no dependa del criterio del evaluador de cada caso.

En el capítulo 4, se presenta el análisis de la aplicación de uno de los criterios que deberían guiar las decisiones de otorgamiento de la protección, a saber: esfuerzo considerable. Esta parte del documento se desarrolló con base en el análisis previamente realizado por IFARMA para Abbott en 2018.

En la segunda parte, se incluyen también 3 capítulos que presentan los resultados del análisis de impacto económico de la implementación de la protección de datos de prueba. En el capítulo 5, se presenta el inventario de moléculas protegidas durante el periodo de estudio bajo dos criterios: protección otorgada durante el periodo de estudio y protección vigente durante el periodo de estudio. Asimismo, se presenta la caracterización de los países de origen de los titulares de la protección de datos de prueba, el peso en el mercado farmacéutico de los medicamentos objeto de la protección de datos, la caracterización por origen de la NEQ (síntesis química o biológica) y la clasificación según el código anatómico-terapéutico-químico (ATC, por su nombre en inglés).

En el capítulo 6, se adelanta un análisis del comportamiento de la protección de datos de prueba y de las variables económicas de grupos específicos de medicamentos, examinando la evolución de sus precios y volúmenes de ventas. De igual manera, se busca establecer diferencias entre precios de productos protegidos y competidores, los tiempos de aparición de productos competidores, así como la incidencia de la regulación sobre los precios de los dos tipos de productos: de síntesis química y biológicos. Se analizan también posibles causas del retraso de

la entrada de competidores para productos cuya protección de datos ha vencido. Al final, se presentan los análisis de algunos casos particulares, que se destacan por su impacto económico sobre el sistema de salud o por el comportamiento particular que presentan en el mercado.

En el capítulo 7, se hace una aproximación al impacto de la exclusividad en un ejercicio contrafactual utilizando escenarios en los que la exclusividad no hubiera existido. Finalmente, en el capítulo 8, se presentan las conclusiones del presente estudio.

# 1. Antecedentes

## 1.1. Impacto de la protección de datos de prueba en el periodo 2003-2011

En Colombia, el Decreto 2085 de 2002 nació como una contraprestación al apoyo de los Estados Unidos a la lucha contra las drogas, el ATPDEA (de su nombre en inglés: Andean Trade Promotion and Drug Eradication Act), pero su implementación ha estado rodeada de cuestionamientos históricos, políticos y, sobre todo, de legitimidad tanto del decreto en sí mismo como de la protección a los datos de prueba con exclusividad. Muchos países, especialmente países en desarrollo, no otorgan exclusividad, se limitan a proteger los datos contra el uso comercial desleal, tal y como lo prescribe el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) en la región latinoamericana.

Posterior a su emisión, el Decreto 2085 fue considerado contrario al ordenamiento jurídico de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) por el Tribunal Andino de Justicia, en respuesta a una demanda presentada por Asinfar. La reacción del Gobierno de Colombia, que en ese momento negociaba un Tratado de Libre Comercio (TLC) con los Estados Unidos, fue la de modificar el mecanismo de toma de decisiones de la CAN, y cambiar el marco normativo para dar espacio a la exclusividad, con lo que se generó una fractura que terminó en el retiro de Venezuela y en un progresivo debilitamiento de la CAN. En la actualidad, la constitucionalidad del Decreto también es objeto de análisis en el Consejo de Estado, proceso al que se hará referencia en la siguiente sección.

En 2011, la Fundación IFARMA, en unión con la Alianza LAC-Global por el Acceso a los Medicamentos y la Fundación Misión Salud, presentaron los resultados de un estudio que llevó a cabo la evaluación de la implementación del Decreto

2085 de 2002 en Colombia para el periodo 2003-2011 (septiembre) (IFARMA, 2012). A continuación, se resumen los principales hallazgos de la investigación:

Durante los casi 10 años de protección con exclusividad ingresaron al mercado colombiano 122 nuevas entidades químicas, sobre un total de 10.873 registros otorgados, lo que representa cerca del 1 % del total.

Para el 100 % de los nuevos medicamentos (moléculas nuevas) el titular del registro solicitó protección con exclusividad para sus datos de prueba. El 81 % fueron otorgadas y solo 5, el 4,1 %, fueron negadas, fundamentalmente por considerar que la información a proteger había sido ampliamente divulgada con anterioridad.

La totalidad de los titulares de registro de los productos protegidos fueron extranjeros, lo que apuntaba a que la protección de datos no constituye un estímulo a la innovación local. Además, se encontró que el ingreso o no de competidores al mercado una vez vence la protección se da con independencia de la existencia de exclusividad de datos y que esta medida no promueve el registro de versiones genéricas una vez la protección caduca, y que el ingreso de la competencia depende de otros factores como el interés que despierte el producto para el mercado de la industria nacional (IFARMA, 2012, p. 77).

De acuerdo con el tipo de productos protegidos, se evidenció que una proporción importante corresponde a anticancerígenos y antiinfecciosos (incluyendo antirretrovirales), dos tipos de productos responsables de una parte importante del gasto que llevó al Gobierno a declarar una emergencia social en 2009. Sin duda, se trata de productos de interés en salud pública.

No obstante, esos productos fueron protegidos y su protección no se levantó cuando, a raíz de la emergencia, las organizaciones de la Alianza solicitaron aplicar la excepción “para proteger lo público”.

El gasto total del sistema de salud, calculado para las entidades químicas con exclusividad de datos en Colombia para el periodo 2003-2011 (septiembre), fue de aproximadamente 2,3 billones de pesos (USD 1.300 millones), lo que representa un promedio de cerca de 255.000 millones de pesos al año (USD 149 millones). El gasto calculado de las mismas entidades químicas, si hubieran existido competidores, habría sido de 1,5 billones de pesos (USD 783 millones), es decir, un 34 % menor.

En consecuencia, el impacto de la exclusividad de datos en Colombia sobre el sistema de salud para el periodo 2003-2011 (septiembre) significó un gasto extra de cerca de 760.000 millones de pesos (USD 396 millones), lo cual se traduce en un promedio de 84.000 millones de pesos anuales (USD 43,8 millones). Si se considera que la unidad de pago por capitación (UPC) del sistema de salud era de aproximadamente USD 300, este gasto correspondería al valor anual del seguro de salud de 146.000 colombianos.

Se estimó en el estudio que en el mercado detallista (gasto de bolsillo), el valor para las entidades químicas con exclusividad de datos en el periodo 2003-2011 estuvo cercano a los 100.000 millones de pesos (USD 52 millones), lo cual significa un promedio de 11.000 millones de pesos al año (USD 5,7 millones). Si las entidades químicas que obtuvieron exclusividad en Colombia no la hubieran tenido, el gasto calculado para el mercado detallista hubiera ascendido a más de 66.000 millones de pesos (USD 34 millones).

En consecuencia, para el mercado detallista, el impacto de la exclusividad de datos en Colombia durante el periodo estudiado se calculó en más de 30.000 millones de pesos (USD 15,6 millones), lo que representó un promedio de más de 3.500 millones de pesos al año (USD 1,8 millones). De lo anterior se desprende que el impacto de la exclusividad de datos de prueba en el periodo 2003-2011, incluyendo lo correspondiente a los recobros al sistema de salud y el impacto en el mercado detallista, se calculó en 790.000 millones de pesos (USD 412 millones).

El estudio concluyó que la evaluación de la experiencia colombiana muestra que la protección de datos con exclusividad no estimula la innovación local, el rápido ingreso de las novedades al mercado ni la competencia. Igualmente, se evidenció que la implementación de una medida de tal naturaleza resulta muy compleja por las zonas grises existentes en la definición de nueva entidad química, la evaluación del esfuerzo considerable y la delimitación del volumen de información no divulgada pertinente para el registro sanitario. Además, obliga a las autoridades sanitarias a asumir funciones que le son extrañas.

Por último, en el informe final se pronosticaba:

> *La exclusividad de datos tendrá un impacto económico en el sistema de salud y en el gasto de bolsillo de los ciudadanos y las familias, que afectará al país de acuerdo con la forma en que se distribuya el financiamiento del sector. Dado que el impacto se concentra en los productos novedosos, sus efectos se percibirán mayoritariamente en los medicamentos de alto costo, de acuerdo con el modelo de financiamiento que el país haya establecido para estos productos. En el caso colombiano, el "exceso de gasto" atribuible a la exclusividad de los datos equivale al valor del seguro de salud de 146.000 personas y, en el gasto de bolsillo, al consumo per cápita de 30.000 personas.* (IFARMA, 2012, p. 10).

## 1.2. Principales hechos ocurridos entre 2012-2020

En el periodo de estudio 2012-2019, no ha habido cambios regulatorios relacionados con la protección de datos de prueba. Sin embargo, hay que señalar que el 16 de octubre de 2020, la sección primera de la Sala de lo Contencioso Administrativo del Consejo de Estado realizó la audiencia inicial de la demanda de control de nulidad por inconstitucionalidad del Decreto 2085 de 2002, la cual fue presentada el 1.º de septiembre de 2015 por Juan Camilo Pérez y coadyuvada por la Fundación IFARMA, la Fundación Misión Salud y la Federación Médica Colombiana y tiene como número de radicado 11001032400020120025500.

El objeto de este litigio es determinar si al expedir los incisos 1.º del artículo 2.º y final del artículo 3.º del Decreto 2085 de 19 de septiembre de 2002, "Por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto nuevas entidades químicas en el área de medicamentos", el Ministerio de Salud y Protección Social quebrantó lo dispuesto en los artículos 11, 12, 13, 20, 49 incisos 1 y 5, 70 y 78, 93 de la Constitución Política, los artículos 3, 5, 7, 19 y 85.1 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos, el artículo 12 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, los artículos 3, 6.1, 7, 15.1.b) y 19.8 del Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos, los artículos 1.1, 4.1, 5, numerales 1 y 2 y el artículo 13.1 de la Ley 16 de 1972, el artículo 14.1.b) de la Ley 319 de 1996, los artículos 260, 261 y 266 de la Decisión 486 de 2000 y el artículo 39 del ADPIC. Lo anterior, al prohibir la utilización directa e indirecta de información no divulgada como apoyo para la aprobación de otra solicitud sobre una misma entidad química y del mismo modo, prohibir la realización de procedimientos sumarios de aprobación de entidades químicas sobre la base de estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad.

Concretamente, la parte actora señaló:

> *(i) se vulneró [sic] los derechos a la vida, a la salud, a la integridad personal, a la igualdad, a la información y a gozar del privilegio científico al establecer la prohibición de utilización de información no divulgada; (ii) desconoció que el sistema de protección aprobado causa una erogación innecesaria de dineros del sistema de salud colombiano que afecta a los usuarios del servicio y agrava la crisis de dicho sistema; (iii) el régimen actual conduce a la falta de transparencia sobre informaciones el [sic] medicamento y genera desinformación para el enfermo y el usuario común; (iv) con base en el régimen diseñado, no es posible llevar a cabo procedimientos sumarios de aprobación sobre la base de estudios de bioequivalencia o biodisponibilidad, hasta tanto haya expirado el término de exclusividad sobre el uso de los datos que se concede al titular del registro*

*inicial; (v) se impide al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima, consultar el historial farmacéutico de un producto al momento de aprobar otros productos sobre la misma entidad química; (vi) el Invima se convierte en garante de nuevos derechos de propiedad industrial, función que no le ha sido otorgada por el ordenamiento jurídico; (vii) "obliga a repetir ensayos clínicos para obtener información que ya obra en poder de la administración" vulnerando con ello el derecho a la vida y a la salud de las personas y; (viii) prohíbe "a las personas el derecho a gozar de los beneficios del progreso científico, toda vez que impide el acceso a los fármacos".*

El 4 de noviembre de 2020, el proceso fue suspendido dado que el Consejo de Estado le solicitó una interpretación prejudicial de los artículos 260, 261 y 266 de la Decisión 486 de 2000 al Tribunal Andino de Justicia. A la fecha, el proceso se encuentra suspendido, a la espera de la respuesta de dicho Tribunal.

# Parte I. Análisis de la aplicación del Decreto 2085 de 2002

## 2. Análisis de las solicitudes de protección de datos negadas

De acuerdo con el Decreto 2085 de 2002 ("Por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos"), para que a un medicamento se le otorgue protección de datos de prueba debe cumplir con tres criterios: (a) ser una nueva entidad química, (b) que la información que se va a proteger no haya sido previamente divulgada y (c) que obtener tal información haya significado un esfuerzo considerable. Para el caso de la evaluación del criterio de nueva entidad química, el decreto en el parágrafo del artículo primero especifica:

> *No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen*

*cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.*

Adicionalmente, en el artículo cuarto se especifican las situaciones en las cuales la protección de datos no aplica, las cuales incluyen:

- a) Cuando el titular del Registro Sanitario de la nueva entidad química haya autorizado el uso de la información no divulgada como apoyo de otra solicitud posterior a la suya;
- b) Cuando la nueva entidad química cuyo Registro Sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero;
- c) Cuando sea necesario para proteger lo público, según lo califique el Ministerio de Salud;
- d) Cuando la nueva entidad química objeto del Registro Sanitario no ha sido comercializada en el país un año después de la expedición de dicho permiso de comercialización.

En el análisis publicado por IFARMA en 2012, cuando se cumplieron los 10 años de vigencia del Decreto 2085 de 2002, se identificó que solo a 5 moléculas, 4,1 % de las que solicitaron protección de datos en el periodo de estudio, les había sido negada dicha protección. El argumento para esa decisión fue que la información que se pretendía proteger ya estaba ampliamente divulgada (Cortés *et al.*, 2012). En este capítulo se presenta el análisis de las razones con las cuales se justificó la negación de protección de datos de prueba a moléculas que la solicitaron en el periodo 2012-2019.

## 2.1. Metodología

Para identificar los medicamentos a los cuales se les negó la protección de datos de prueba se consultó inicialmente la página web del Invima, en donde el instituto ha publicado el reporte de moléculas protegidas, negadas o en evaluación (Invima, 2021) del periodo 2013-2019. Los datos del año 2012 se obtuvieron del archivo de Med-informática (2012). Luego de la sistematización de la información disponible, se encontró que había inconsistencias en la información reportada referente a las solicitudes negadas. Entre ellas, había casos en que no se citaban correctamente las actas, o simplemente no se manifestaba información de ciertas moléculas, lo que hace imposible la obtención de información.

Por lo anterior, en una segunda fase de la recolección de datos, y con el fin de consultar las fuentes primarias de esta información, se procedió a buscar las actas de las salas especializadas del Invima responsables de la discusión de temas relacionados con medicamentos: (a) Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos; (b) Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, y (c) Sala Especializada de Medicamentos.

De la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se obtuvieron todas las actas de todos los años desde 1996 hasta el 2017, y de las salas especializadas de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y de la de Medicamentos, se obtuvieron todas las actas desde el 2017 al 2020. Primero se revisaron todas las actas comprendidas entre los años 2012 a 2019, pero además para casos muy puntuales fue necesario revisar actas fuera del periodo de estudio. Para identificar las moléculas a las que les había sido negada la protección de datos se realizó una búsqueda usando como palabras claves “nueva entidad química”, “entidad química”, “entidad protegida”, “negación”, “negación de protección”, “información no divulgada”, “Decreto 2085” y “2085”.

Para sistematizar los datos obtenidos de las actas de las salas especializadas del Invima, se creó una matriz en Excel donde se plasmó la información de las moléculas a las cuales se les negó la protección de información no divulgada de manera expresa. Se incluyeron también aquellas a las que se les negó la protección tácitamente, sin mención directa al Decreto 2085 del 2002, sino que no se les aprobó la evaluación farmacológica. En dicha matriz se plasmaron los datos de expediente, radicado, fecha, interesado, producto, principio activo, estado de protección, acta del Invima contenedora de la información y razón de la negación.

Posteriormente, para verificar si se había cumplido con la recomendación de las salas especializadas del Invima, se verificó si las moléculas identificadas aparecían en la lista de moléculas a las que se les había otorgado la protección de datos y que sirvió de base para el análisis de impacto económico.

Para el análisis de los argumentos que soportan la negación de la protección de datos de prueba, se aplicó la metodología de análisis de contenido propuesto por Bardin (1977) y se generaron categorías a partir de la exploración de los textos.

## 2.2. Resultados

Del análisis de cada una de las actas de las salas especializadas que tratan temas de medicamentos del Invima se observa que, en una gran parte de las solicitudes realizadas, el interesado pedía la evaluación farmacológica de las moléculas y al mismo tiempo solicitaba la protección de información no divulgada de la molécula. Como consecuencia, el concepto de las salas del Invima en muchas ocasiones solamente se pronunciaba frente a la negación de la evaluación farmacológica, pero no se manifestaba sobre el Decreto 2085 del 2002, lo que permite deducir que, al negar la evaluación farmacológica y no tener ningún principio activo para el estudio, no es lógico hablar de una protección de información no divulgada a la luz del Decreto 2085 de 2002, lo que se consideró como "negación tácita".

De otro lado, cuando la molécula superaba la evaluación farmacológica, luego se hacía el análisis para el otorgamiento de la protección de datos de prueba, entre ellos el criterio de nueva entidad química. En estos casos, en el acta se encontraban "negaciones expresas" donde las salas especializadas mencionaban dentro del concepto que "no se puede tener en cuenta como nueva entidad química", "se recomienda negar la protección que dice el Decreto 2085 de 2002", o afirmaciones similares.

En total, se identificaron 149 negaciones de la protección de datos de prueba en el periodo 2012-2019; en 81 de ellas (correspondientes a 66 moléculas), las salas especializadas[1] recomendaron expresamente no otorgar la protección. En el gráfico 1 se plasman 89 argumentos para las negaciones, ya que una negación no siempre se basaba en un solo argumento. En el análisis de los 66 principios activos, se identificaron 9 casos especiales que se explicarán más adelante. En el análisis de contenido, se definieron 9 categorías para clasificar los argumentos que justifican la negación. En la Tabla 1 se describe la definición de cada categoría.

En el gráfico 1 se observa la frecuencia con que aparecieron las diferentes categorías de negación en el periodo de estudio. Llama la atención que las más frecuentes fueron las relacionadas con el reconocimiento de nueva entidad química (NEQ), especialmente en los casos en que se consideraba la estructura similar a otra previamente evaluada, y cuando se reconocían cambios meramente farmacocinéticos. Se destaca también que los argumentos relacionados con los criterios de esfuerzo considerable e información no publicada son poco frecuentes. Los resultados detallados se encuentran en el anexo 1.

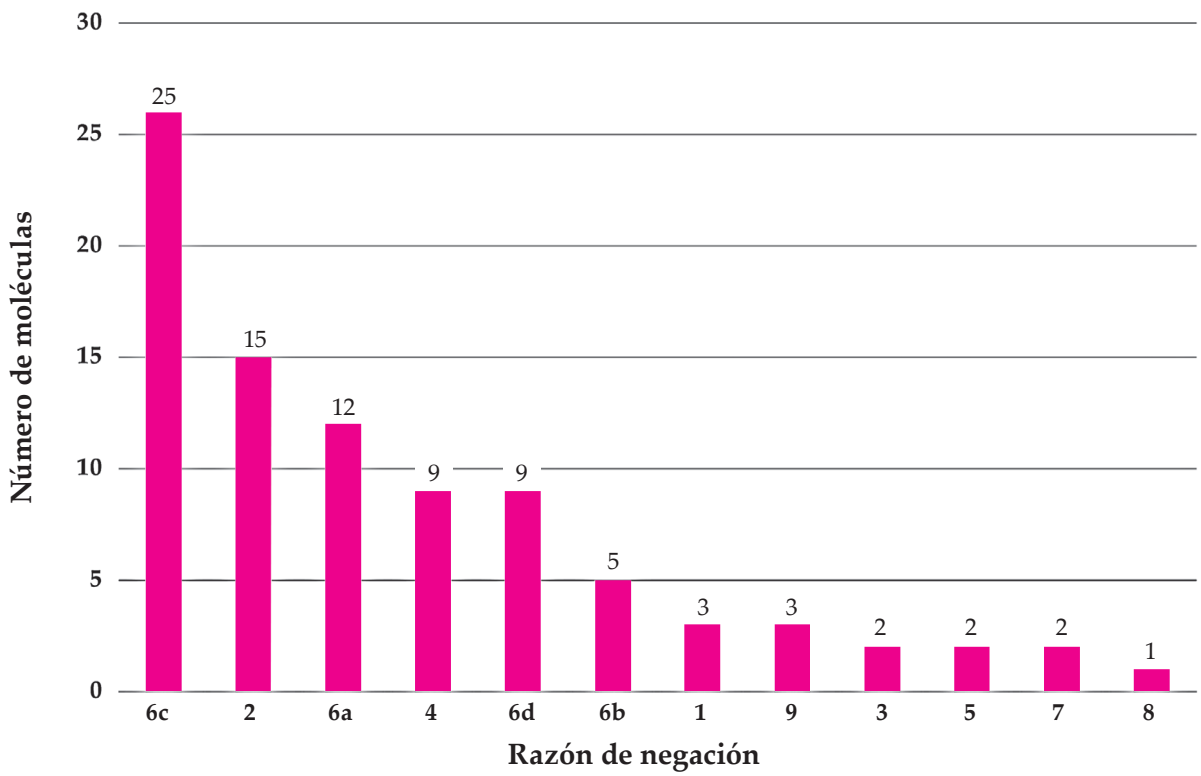
1 La denominación de las salas especializadas cambió con el tiempo. En esta denominación se incluyen la Sala Especializada en Medicamentos, y la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos y Moléculas Nuevas.

**Tabla 1. Categorías de razones de negación de la protección de datos de prueba entre 2012 y 2019**

| Categoría | Ejemplo del texto |
|---|---|
| 1. Sin razón explícita que soporte la negación | No se pronuncia a profundidad, solamente menciona que no se le puede otorgar protección de acuerdo con lo establecido en el Decreto 2085 del 2002, por no cumplir con los requisitos establecidos en dicha norma. |
| 2. Inclusión previa en normas farmacológicas | Ya se encontraba en normas farmacológicas. |
| | Ya se encuentra en normas farmacológicas con protección a un tercero (segundos usos). |
| 3. Información no publicada | El principio activo no cuenta con información no publicada que pudiera ser requerida para determinar la seguridad y eficacia y por lo tanto objeto de protección. |
| 4. Nuevas formas farmacéuticas | Formulación de una molécula ya conocida. |
| 5. Solicitud previa pendiente de decisión | El principio activo tenía una solicitud de protección de información no divulgada pendiente. |
| 6a. No es NEQ-cambios en la farmacocinética | El principio activo solo realiza cambios en la farmacocinética |
| 6b. No es NEQ-mismo grupo farmacóforo. | El principio activo tiene el mismo grupo farmacóforo. |
| 6c. No es NEQ-estructuras similares | El principio activo es un metabolito de una molécula ya conocida. |
| | Las modificaciones moleculares realizadas a moléculas estructuralmente conocidas, no introducen a cambios significativos a nivel farmacoterapéutico. |
| | El principio activo tiene la misma estructura que la otra anterior. |
| | El principio activo es un isómero de otra molécula. |
| | El principio activo es una asociación molecular para la cual no es posible examinar de manera independiente el rol. |
| | El principio activo es un análogo de otra molécula. |
| | El principio activo es una benzamidación de una molécula natural. |
| | El principio activo tiene similaridad estructural de la molécula con otros productos disponibles en el mercado. |
| | El principio activo es una forma recombinante de la tripeptidil peptidasa 1 humana (RH TPP1). |

| Categoría | Ejemplo del texto |
|---|---|
| 6d. No es NEQ-principio activo disponible en la naturaleza | El principio activo se encuentra en la naturaleza y no distribuido en la naturaleza y no cumple con las características para declararlo como NEQ. |
| | El principio activo es un hemoderivado con amplia y antigua trayectoria y suficientemente conocido. |
| | El principio activo conestat alfa es una forma artificial de una proteína llamada inhibidor de esterasa C1. |
| 7. No hay esfuerzo considerable | No hay esfuerzo considerable del solicitante. |
| 8. Protección previa | El principio activo ya tiene protección otorgada a la luz del Decreto 2085 de 2002. |
| 9. Interés de salud pública | El principio activo es de interés para la salud pública. |

**Gráfico 1. Frecuencia de los argumentos para la negación de protección de datos de prueba entre 2012 y 2019**




Fuente: Elaboración propia.

## 2.3. Casos especiales

De ese cruce de información se identificaron casos puntuales que tienen condiciones especiales respecto de los otros principios activos, dentro de estos casos se encuentran situaciones de casos de segundos usos que aparecen múltiples veces, casos de principios activos en que la decisión cambia totalmente al pasar el tiempo, confusión de nombres de principios activos, protecciones sin documentos que respalden la decisión y principios activos que individualmente se les niega la protección, pero en combinación se protege.

### *2.3.1. Aflibercept (Zaltrap®)*

Este fármaco aparece 3 veces en las actas del 2013, es un caso de segundos usos; a su vez, la variación de estas 3 apariciones se hace de conformidad con el estado del trámite: primero, cuando se hace la solicitud; segundo, durante el trámite, y tercero, una vez es concedida la protección a Bayer Schering Pharma. El Invima manifiesta que si Sanofi-Aventis de Colombia S. A. quiere la protección, debe existir una autorización del titular de la protección.

### *2.3.2. Darbepoetina alfa (Aranesp®)*

Este fármaco aparece dentro de la información del equipo como principio protegido en el año 2015, sin embargo, según el Acta 18 de 2014 numeral 3.1.1.10, la sala ratifica que la molécula darbepoetina alfa no aplica para ser declarada como nueva entidad química dado que sus cambios se orientan fundamentalmente a modificar aspectos farmacocinéticos de la eritropoyetina, tal y como se especifica en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002. Sumado a lo anterior, el punto 3.8.3. del Acta 03 de 2015 ratifica negar la protección de información no divulgada. Finalmente, una situación particular sucedió cuando el interesado desiste de la solicitud de aplicación de la protección de la información no divulgada mediante la Resolución 2015046361 de 18 de noviembre de 2015.

### 2.3.3. Lacosamida (Cosamide®)

En este caso, al realizar la comparación de información, el principio aparece como principio protegido y junto a esta información se encontró que, de acuerdo con el Acta 03 de 2010, 2.11.6, existe motivo para otorgar la protección: "Adicionalmente la Sala recomienda la inclusión del producto como nueva entidad química amparado bajo el Decreto 2085 de 2002, una vez concedido el registro sanitario".

De acuerdo con el concepto del Acta 07 de 2015, la sala especializada recomienda negar la protección debido a que el principio activo ya tiene protección de datos y además no cuenta con estudios clínicos propios. Esta decisión cumple con el Decreto 2085 de 2002, artículo 2 (parágrafo), que manifiesta que la generación de la información no divulgada cuyo uso se protege, debe haber significado un esfuerzo considerable para quien la entrega a la autoridad sanitaria competente.

### 2.3.4. Sacubitrilo valsartán sódico hidratado (Entresto®)

En este caso, al hacer la comparación de información con el equipo, se encontró que se le otorgó la protección del Decreto 2085 de 2002. Pero, al realizar el estudio, primero se encontró que el Acta 19 de 2015 manifiesta:

> *La Sala no recomienda declarar el principio activo sacubitrilo valsartán como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002 dado que es una asociación molecular para la cual no es posible examinar de manera independiente el rol del Sacubitrilo.*

Un año después se encontró un acta que cambia la posición de la sala y en este caso recomienda aprobar la protección de información no divulgada. El Acta 05 de 2016, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos (SEMPB) segunda parte, manifiesta:

> *Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda declarar el principio activo sacubitrilo como nueva entidad química la cual debe ser comercializada en asociación con valsartan en las condiciones recomendadas mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.1.5. (Énfasis añadido).*

Es decir que la decisión final acerca de este principio activo fue conceder la protección de información no divulgada de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002 y en las condiciones recomendadas en el acta del 2015, que en un principio había negado la protección.

### 2.3.5. Ixazomib Citrato (Ninlaro®)

Este caso es particular debido a que se sale del campo de investigación del proyecto de los años 2012 a 2019. De acuerdo con la información obtenida por la otra parte del equipo, la protección al Ixazomib Citrato se concede para el año 2020. Sin embargo, se encontraron dos pronunciamientos importantes al respecto en el 2018:

> *Mediante Resolución No. 2018021206 del 21 de Mayo de 2018, el Invima aprobó la Evaluación Farmacológica e Inclusión en Norma Farmacológica para el producto con el principio activo Ixazomib, forma farmacéutica cápsula dura en la concentración de 3.0 mg y la protección de datos para la información no divulgada allegada para el producto mencionado, a la luz del Decreto 2085 de 2002 y teniendo en cuenta que el ingrediente farmacéutico activo Ixazomib fue declarado nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto. Lo anterior de acuerdo con el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 02 del 2018, numeral 3.1.1.8.*

A su vez el Acta 02 del 2018, numeral 3.1.1.8. Así mismo, la sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a

la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ixazomib es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

### 2.3.6. Eliglusat (Cerdelga®)

Para este caso, se recomienda como nueva entidad química a la luz del decreto el principio activo eliglusat, pero a su vez la sala recomienda tener en cuenta el artículo 4, literal c, que manifiesta: "La protección a la que se refiere este decreto no aplica en los siguientes casos: […]. c) Cuando sea necesario para proteger lo público, según lo califique el Ministerio de Salud". La protección de este principio activo se registra en 2018, año en que se corrigió el acta 03:

> *concepto: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos corrige el Acta No. 03 de 2016 sempb, numeral 3.1.1.5., en el sentido de declarar como nueva entidad química el principio activo Eliglustat Tartrato y no el principio activo Daclatasvir como aparece en el acta de la referencia, de acuerdo con la composición del producto: Cada cápsula dura contiene: Tartrato de Eliglustat equivalente a 84 mg de Eliglustat. (Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos —semnnimb—, Acta 03, punto 3.4.2, expediente: 20092268, radicado: 2015051191. Énfasis añadido)*

Del anterior contenido se puede inferir que la sala se equivocó en el Acta 3 del 2016, sempb, punto 3.1.1.5, puesto que en primer lugar la solicitud se realizó para el producto Cerdelaga, principio activo eliglusat. Por lo tanto, de acuerdo con lo encontrado con el acta anteriormente citada, nada tiene que ver el principio activo daclatasvir y la aparición de dicho principio activo en el concepto fue un error de digitación de la sala especializada, que conllevó a una corrección del concepto dos años después con el Acta 3 de 2018, que para mayor claridad se cita la información errónea del acta del 2016:

*Asimismo, la Sala considera que el principio activo daclatasvir en una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, sin embargo, recomienda en el momento de estudiar la protección tener en cuenta el literal c) del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002. (Énfasis añadido)*

### 2.3.7. Daclizumab Beta (Zinbryta®)

En este caso, la sala, por medio del Acta 17 de 2017, segunda parte, no recomienda la protección del Decreto 2085 de 2002 debido a que el principio activo se encuentra en norma farmacológica y es un segundo uso. Se corrobora que daclizumab no tiene protección; sin embargo, no se encontró un acta previa desde el 2002 al 2017 que pudiera configurar el segundo uso que habla el artículo 1 en el primer parágrafo:

*No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos:*
*Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.*

Además, se encontró información contenida en el Acta 02 de 2018 SEMNNIMB, que manifiesta:

*Adicionalmente, la Sala ratifica que Daclizumab beta no es nueva entidad química teniendo en cuenta lo establecido en el Artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 en el cual se establece: "para efectos del presente Decreto, se entenderá como nueva entidad química, el principio activo que no ha sido incluido en normas farmacológicas en Colombia".*

### 2.3.8. Tenofovir alafenamida fumarato (Vemlidy®)

Tenofovir no está protegido de manera individual, aparece en combinación con una protección presuntamente del 2015: emtricitabina-tenofovir-elvitegravir-cobicistat, sin embargo, no se encontró acta que verificara la protección.

### 2.3.9. Tenofovir alafenamida (Genvoya Y®)

Según la información recopilada de las listas de moléculas protegidas publicadas por el Invima, este tiene protección desde el 2015 en la combinación emtricitabina-tenofovir-elvitegravir-cobicistat, sin embargo, no se encontró información en las actas que permita corroborar el estado de protección.

# 3. Análisis de la aplicación de la excepción del inciso 4b sobre similitud de moléculas de síntesis

Uno de los criterios que debe cumplir un medicamento para obtener protección de datos de prueba en Colombia, es que el principio activo sea una nueva entidad química. El Decreto 2085 de 2002 establece que se debe considerar como nueva entidad química (NEQ) a los fármacos que no hayan sido incluidos en las normas farmacológicas, las cuales recopilan los fármacos y sus asociaciones aceptados para ser comercializados en el país. Esta limitación "territorial" del concepto de "nueva entidad" ha sido criticada, pues ha permitido que fármacos bien conocidos y con historial de comercialización en otros países, que recién se incluyen en las normas farmacológicas, deban considerarse nuevos (IFARMA, 2012), un ejemplo de ello es la enzalutamida, que fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) en 2012, sin embargo, recibió protección de datos en nuestro país en 2016.

De la mano con esta definición, en el artículo cuarto, inciso b del mismo decreto se establece que la protección de datos de prueba no aplica cuando "la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección" (Decreto 2085 de 2002); es decir que, aunque hubiere moléculas designadas como nueva entidad química, si estas se parecen a otras moléculas cuya protección ha vencido, no deberían recibir la protección de datos de prueba.

A pesar lo anterior, el Decreto no especifica la manera en que la excepción debe ser aplicada o como se debe abordar el concepto de similitud; por ello es preciso analizar el cumplimiento de este apartado cuando se evalúa el reconocimiento de NEQ, ya que la interpretación tiende a ser confusa.

De acuerdo con la literatura, la similitud es un concepto subjetivo y puede ser definido a partir de distintos criterios dependiendo de lo que se esté indagando (Maggiora *et al.,* 2014). Una aproximación a la similitud de fármacos puede darse desde lo que se conoce como similitud molecular (o estructural), que ha sido ampliamente explorada en quimioinformática y química medicinal y es de utilidad para la identificación de nuevos candidatos a fármacos (Maggiora *et al.,* 2014). Los coeficientes de similitud son herramientas sencillas y comunes utilizadas en quimioinformática para estudios de comparación entre estructuras químicas, los cuales arrojan resultados numéricos que relacionan las diferentes características presentes en las moléculas evaluadas (Mendes, 2015).

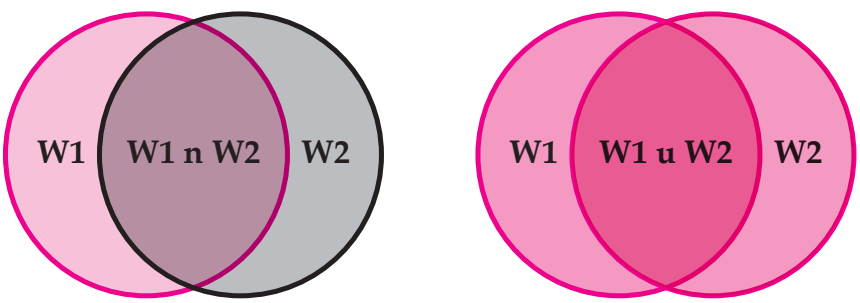
Entre los coeficientes de similitud más comunes se encuentra el índice de Jaccard/Tanimoto (Maggiora *et al.,* 2014; Mendes, 2015), una de las medidas de similitud fundamentales y más populares para comparar estructuras químicas con ausencia o presencia de datos biológicos (Chung *et al.,* 2019). Este calcula el número de puntos alineados sobre el total de puntos de dos entidades (Maggiora *et al.,* 2014).

El coeficiente de Jaccard es una medida del porcentaje de superposición entre conjuntos definidos como:

$$S(W1, W2) = | W1 \cap W2 | / | W1 \cup W2 |$$

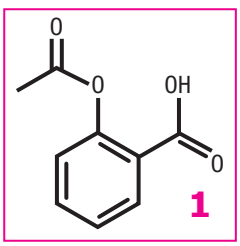
En la Figura 1 se representa gráficamente la ecuación anterior y en la Figura 2 se muestra un ejemplo del cálculo de similitud entre dos moléculas

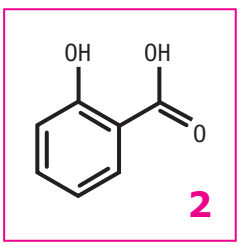
**Figura 1. Representación gráfica del índice de Tanimoto para dos conjuntos**

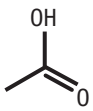
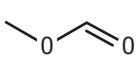


Donde W1 y W2 son dos conjuntos (estructuras). El coeficiente de Jaccard puede ser un valor entre 0 y 1, donde 0 indica que no hay superposición y 1 superposición completa entre los conjuntos (Arnaboldi *et al.*, 2015).

**Figura 2. Ejemplo del cálculo de búsqueda de similitud utilizando bit-based fingerprints y el coeficiente de Tanimoto**




| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| |  |  |  |  |  |  |  |  |



A = Número de bits establecidos en ambos = 3
B = Número de bits establecidos en (1), pero no en (2) = 2
C = Número de bits establecidos en (2), pero no en (1) = 0

Coeficiente Tanimoto = A / (A+B+C)
= 3 / (3+2+0) = 0,6 Ó 60%

Si bien es cierto que se puede considerar que dos moléculas son similares comparando solamente su estructura química, ya que existe una estrecha relación entre esta y su actividad biológica, establecer la similitud de fármacos no es un problema fácil de resolver. No se puede omitir el hecho de que compuestos con estructura similar pueden llegar a tener acciones farmacológicas diferentes y compuestos que presentan algunas diferencias pueden presentar la misma actividad (Kubinyi, 2002; Maggiora *et al.*, 2014). Por ello, otros conceptos también son de utilidad a la hora de analizar su similitud.

A este respecto, es valioso tener en cuenta otros conceptos, entre ellos, la similitud biológica de las moléculas, que analiza sus actividades frente a ciertos blancos específicos; en este sentido, más que similitud en el espacio químico,

se debe analizar la similitud en el espacio del blanco, el análisis de la similitud biológica (relacionado con *Structure-Activity Relationship,* SAR) es más complejo que el basado en estructura, ya que la información sobre la actividad biológica puede no estar disponible para las moléculas de interés (Maggiora *et al.,* 2014). Otros abordajes para el análisis de compuestos químicos incluyen la similitud local, donde se hace énfasis solamente en los farmacóforos (y es posible relacionarla con estudios SAR) o la similitud global, que usualmente es la utilizada en quimioinformática (Maggiora *et al.,* 2014).

A partir de esta información, se diseñó un método para identificar cuando dos moléculas son similares y se aplicó a los fármacos de síntesis química que han sido objeto de protección de datos de prueba en Colombia con el fin de verificar el cumplimiento de lo establecido en el Decreto 2085 de 2002, adicionalmente se validó su uso aplicándolo a entidades químicas a las cuales no se les concedió la protección; se plantea que el ente regulador adopte el método para reducir fallas procedimentales a la hora de aprobar las protecciones, particularmente cuando se esté evaluando el criterio 4b del decreto en cuestión.

Para abordar la similitud biológica se utilizó la información disponible de los fármacos (mecanismo de acción, estructura, farmacóforo, actividad farmacológica) en diversas fuentes que se citan más adelante, en el caso de la similitud estructural, se hizo uso del coeficiente de similitud de Jaccard/Tanimoto que le otorga valor cuantitativo a la similitud, lo que en conjunto favorece la minimización de sesgos por subjetividad.

La comparación molecular mediante el coeficiente de Jaccard/Tanimoto arroja como resultado un valor entre 0 y 1 que puede ser interpretado como porcentaje de similitud entre las estructuras, sin embargo, no existe un valor particular que establezca definitivamente si dos fármacos son o no similares. Si bien es cierto que se ha encontrado que valores por encima de 0,85 (85 %) tienen una alta probabilidad de que las moléculas sean lo suficientemente parecidas cómo para

tener la misma actividad biológica (Maggiora *et al.*, 2014) y se ha popularizado el uso de este valor como punto de corte en estudios en los cuales se pretende encontrar o diseñar moléculas con la misma actividad farmacológica de una molécula conocida (Mendes, 2015); existen casos en los que un 40 % o incluso menos, es suficiente para que se considere similares dos estructuras (Chung *et al.*, 2019), por ello, en este método se establece como punto de corte de 0,4 (o 40 %) y se complementa con los otros criterios de importancia en química medicinal previamente mencionados.

## 3.1. Método propuesto para el análisis de similitud de estructuras de fármacos de síntesis química[2]

**Método de identificación de entidades químicas similares**

1. Agrupar las moléculas de síntesis de acuerdo con su clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) hasta el nivel 4.
2. Revisar los *años* de concesión y vencimiento de la protección de las moléculas del mismo grupo ATC e identificar aquellas que potencialmente pueden incumplir el decreto (*artículo 4 inciso b*): Considerar potencial incumplimiento cuando una molécula recibe protección después de que ha vencido la protección de otra molécula del mismo grupo.
3. Realizar la evaluación de **similitud biológica:**

3ª. Profundizar en el mecanismo de acción de los fármacos bajo análisis.

- Si los mecanismos son diferentes, las moléculas no se consideran similares; el mecanismo de acción es un criterio excluyente.
- Si los mecanismos son iguales asignar un punto y continuar al paso 3ᵇ.
- Si la información de los mecanismos no está disponible continuar al paso 3ᵇ.

2 Los detalles de cada paso se encuentran en el anexo 4.

3[b]. Indagar acerca del grupo farmacóforo de las moléculas.

- Si el farmacóforo de los fármacos es idéntico, asignar un punto y continuar al paso 4.
- Si los farmacóforos han sufrido modificaciones por bioisosterismo, asignar un punto y continuar al paso 4.
- Si los farmacóforos son claramente diferentes continuar al paso 4.
- Si la información disponible no es suficientemente clara continuar al paso 4.
- Si no hay información disponible continuar al paso 4.

**4.** Realizar la evaluación de **similitud química:**

Calcular el grado de similitud estructural haciendo uso del coeficiente (o índice) de Jaccard-Tanimoto construido en Knime 3.1.0 utilizando descriptores moleculares tipo MACCS.

- Si el coeficiente de similitud es ≥0,4 (o 40 %) asignar un punto y continuar al paso 5.
- Si el coeficiente de similitud es menor a 0,4, continuar al paso 5.

**5.** Evaluar la puntuación obtenida.

- 0-1 punto: No es posible afirmar que las moléculas son similares.
- 2-3 puntos: Las moléculas se consideran similares.

En tres de los pasos del método diseñado (análisis de "mecanismo de acción", "farmacóforo" y "porcentaje de similitud") existe la posibilidad de asignar una puntuación a la evaluación dependiendo de si se cumplen o no ciertos criterios (ver método), al finalizar la evaluación de similitud se pueden obtener valores entre 0 y 3 puntos. Si la puntuación final es ≤1 no es posible afirmar que las moléculas son similares; si la puntuación final es ≥2 las moléculas se consideran

similares. La revisión del mecanismo de acción es excluyente, cuando el mecanismo por el cual actúan los fármacos es diferente, no es posible afirmar que las moléculas son similares y allí concluye el análisis.

Para aplicar el método se utilizó el cuadro descrito en la Figura 3. Cada ítem "mecanismo de acción", "farmacóforo" y "porcentaje de similitud" aportará 1 punto sobre 3 puntos posibles al análisis, así, al finalizar emitir un criterio. El método anteriormente descrito se resume en el diagrama de la figura 4.

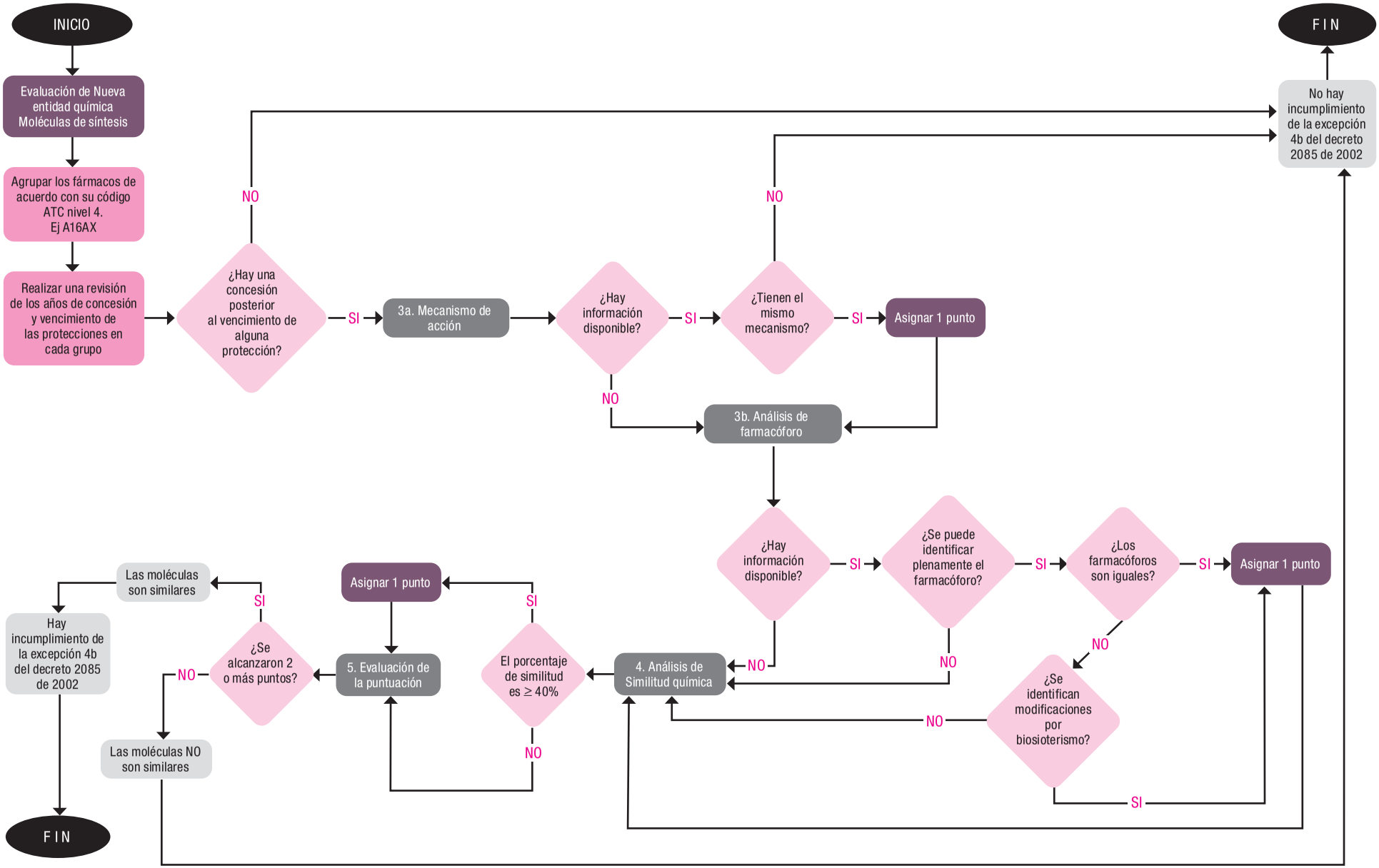
**Figura 3. Tabla de análisis de similitud entre moléculas de síntesis**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | ✓ | **Similitud (%)** | ✓ | **Criterio** |
| | X | | X | | X | **No similares** |
| | -- | | -- | | -- | **Similares** |

Convenciones:
✓: Se asigna punto
X: No se asigna punto
--: Información no disponible. Información no suficientemente clara

**Figura 4.**
**Diagrama de flujo método de identificación de similitud de estructuras químicas**

Fuente: Elaboración propia.


INICIO
Evaluación de Nueva entidad química Moléculas de síntesis
Agrupar los fármacos de acuerdo con su código ATC nivel 4. Ej A16AX
Realizar una revisión de los años de concesión y vencimiento de las protecciones en cada grupo
¿Hay una concesión posterior al vencimiento de alguna protección?
SI
NO
3a. Mecanismo de acción
¿Hay información disponible?
SI
NO
¿Tienen el mismo mecanismo?
SI
NO
Asignar 1 punto
3b. Análisis de farmacóforo
¿Hay información disponible?
SI
NO
¿Se puede identificar plenamente el farmacóforo?
SI
NO
¿Los farmacóforos son iguales?
SI
NO
Asignar 1 punto
¿Se identifican modificaciones por biosioterismo?
SI
NO
4. Análisis de Similitud química
El porcentaje de similitud es ≥ 40%
SI
NO
Asignar 1 punto
5. Evaluación de la puntuación
¿Se alcanzaron 2 o más puntos?
SI
NO
Las moléculas son similares
Las moléculas NO son similares
Hay incumplimiento de la excepción 4b del decreto 2085 de 2002
No hay incumplimiento de la excepción 4b del decreto 2085 de 2002
FIN
FIN

## 3.2. Resultados

De los 218 principios activos a los que se les concedió protección de datos de prueba desde 2002, 162 fueron clasificados como de síntesis química y agrupados por grupo terapéutico de acuerdo con el nivel 4 del código ATC, así, se conformaron 36 grupos ATC diferentes constituidos por más de una molécula, lo que se considera un primer acercamiento de similitud. Con el fin de evaluar el cumplimiento de la excepción del inciso 4b del decreto, se continuó con la revisión de los años de vencimiento y concesión de la protección de datos de las entidades químicas en esos 36 grupos. Se identificaron 18 grupos en los cuales hay un otorgamiento de protección de datos posterior al vencimiento de una protección y potencialmente podría incumplirse el decreto, como se muestra la Figura 5. La tabla completa se encuentra en el anexo 5.

**Figura 5. Ejemplo de dos de los 18 grupos en los que puede haber incumplimiento de la excepción 4b del decreto (ver años en )**

| Principio activo | Código ATC | Origen | Año de protección | Año vencimiento protección |
|---|---|---|---|---|
| OLMESARTAN | C09CA08 | Síntesis | 24/08/2005 | 24/08/2010 |
| AZILSARTAN | C09CA09 | Síntesis | 12/12/2014 | 12/12/2019 |
| ROSUVASTATINA | C10AA07 | Síntesis | 25/03/2004 | 25/03/2008 |
| PITAVASTATINA | C10AA08 | Síntesis | 27/04/2012 | 27/04/2017 |

Los 18 grupos y moléculas para analizar ya que potencialmente pueden incumplir el decreto (*artículo 4, inciso b*) se describen en la tabla 2.

32,7 % (n = 16) de las moléculas evaluadas resultaron incumplir la excepción del inciso 4b del decreto, 15 de ellas recibieron exclusividad desde 2012 (solo 1 en 2011) de manera que cabe preguntar: ¿qué tanta innovación hay en las nuevas entidades protegidas de los últimos años?

**Tabla 2. Moléculas que potencialmente pueden incumplir el artículo cuarto, inciso b, del Decreto 2085 de 2002**.

| | Grupo terapéutico | Código ATC | Moléculas por analizar |
|---|---|---|---|
| **1** | Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo | A16AX | Ácido tióctico |
| | | | Sapropterina |
| | | | Eliglustat |
| **2** | Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar | C02KX | Bosentan |
| | | | Ambrisentan |
| | | | Macitentan |
| | | | Riociguat |
| **3** | Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) | C09CA | Olmesartan |
| | | | Azilsartan |
| | | | Valsartán* |
| **4** | Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | C10AA | Rosuvastatina |
| | | | Pitavastatina |
| **5** | Otros agentes modificadores de lípidos | C10AX | Ezetimiba |
| | | | Lomitapida |
| **6** | Medicamentos para la frecuencia urinaria y la incontinencia | G04BD | Darifenacina |
| | | | Solifenacina |
| | | | Mirabegron |
| **7** | Otros agentes antiparatiroideos | H05BX | Cinacalcet |
| | | | Etelcalcetida |
| **8** | Otros antimicóticos de uso sistémico | J02AX | Anidulafungina |
| | | | Micafungina |
| **9** | Inhibidores de integrasa | J05AJ | Raltegravir |
| | | | Dolutegravir |
| **10** | Análogos de ácido fólico (antimetabolito) | L01BA | Pemetrexed |
| | | | Pralatrexato |
| **11** | Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL | L01EA | Dasatinib |
| | | | Nilotinib |
| | | | Ponatinib |

| | Grupo terapéutico | Código ATC | Moléculas por analizar |
|---|---|---|---|
| **12** | Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) | L01EB | Erlotinib |
| | | | Gefitinib |
| | | | Afatinib |
| | | | Osimertinib |
| **13** | Otros inhibidores de proteína quinasa | L01EX | Sunitinib |
| | | | Nintedanib |
| | | | Pazopanib |
| | | | Sorafenib |
| | | | Regorafenib |
| **14** | Inhibidores de proteosoma | L01XG | Bortezomib |
| | | | Carfilzomib |
| **15** | Inmunosupresores selectivos | L04AA | Everolimus |
| | | | Fingolimod |
| | | | Tofacitinib |
| **16** | Otros inmunosupresores | L04AX | Lenalidomida |
| | | | Pirfenidona |
| **17** | Otros antidepresivos | N06AX | Duloxetina |
| | | | Agomelatina |
| | | | Vortioxetina |
| **18** | Otros medicamentos para el sistema nervioso | N07XX | Fampridina |
| | | | Tafamidis meglumina |
| | Total | 18 | 49 |

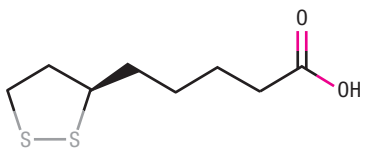
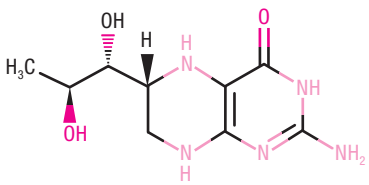
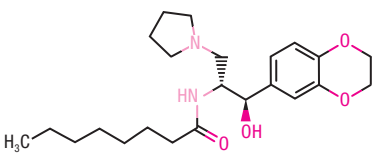
* Valsartán se incluye en la tabla bajo el código ATC C09CA, aunque se encuentra protegido en combinación con sacubitrilo bajo el código ATC C09DX.

A continuación, se detalla la evaluación de similitud para los 18 grupos identificados.

### 3.2.1. A16AX: Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo

En este grupo se analizaron el ácido tióctico, la sapropterina y el eliglustat. Sus estructuras se encuentran en la Figura 5.

**Figura 6. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo A16AX**

| Ácido tióctico | Sapropterina | Eliglustat |
|---|---|---|
|  |  |  |

*Fuente:* Tomado de Drugbank, 2021.

El ácido tióctico es antioxidante, se utiliza como suplemento nutricional y en algunos desbalances del metabolismo; la sapropterina es análogo sintético tetrahidrobiopterina natural (BH4) que actúa como cofactor de hidroxilasas (de fenilalanina, tirosina y triptófano), está indicada para la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) y el tratamiento de la hiperfenilalaninemia en pacientes que responden a este tipo de terapia (drugbank y cima). Eliglustat se indica para el tratamiento de algunos pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, es un inhibidor de la glucosilceramida sintasa. A pesar de hacer parte de los productos para trastornos del metabolismo, sus mecanismos de acción son diferentes por lo tanto no se consideran similares (Drugbank, 2021).

**Tabla 3. Resultado del análisis de similitud entre ácido tióctico, sapropterina y eliglustat**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

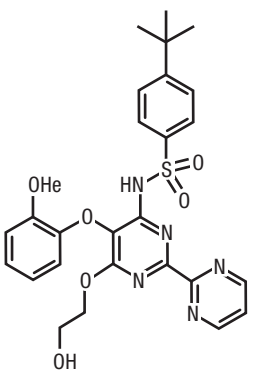
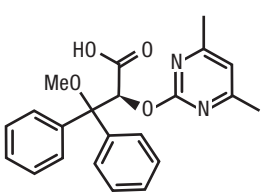
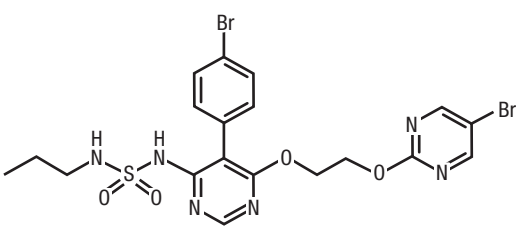
### 3.2.2. C02KX: Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar

En este grupo se analizaron bosentan, ambrisentan, macitentan y riociguat (Figura 7).

Tras la revisión bibliográfica se encuentra que los antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar incluyen a un grupo de moléculas conocido como *antagonistas de receptores de endotelina* (ETR). Las endotelinas (ET) son péptidos vasoconstrictores que se han encontrado en niveles elevados en plasma en enfermedades en las cuales hay vasoconstricción excesiva. En el humano se conocen 2 ETR: $ET_AR$ y $ET_BR$, bloquearlos contribuye en el manejo de estas patologías (Intagliata *et al.*, 2020; Pittalà *et al.*, 2005).

Estudios de la relación estructura actividad (SAR, por sus siglas en inglés) han mostrado que, elementos requeridos para la unión de un ligando a los ETR incluyen: un ácido carboxílico o sulfonamida ácida y uno o más anillos aromáticos sustituidos por grupos metoxi (Pittalà *et al.*, 2005).

**Figura 7. Estructuras de moléculas bajo análisis: bosentan, ambrisentan y macitentan**

| Bosentan | Ambrisentan | Macitentan |
|---|---|---|
|  |  |  |

Fuente: Intagliata et al., 2020.

Es posible apreciar estos grupos químicos en las estructuras de los fármacos (Figura 7), a pesar de que no se encuentra un modelo farmacóforo puntualmente señalado, el análisis de similitud estructural (Tabla 4) evidencia valores por encima del punto de corte prestablecido en el método (0,4), bosentan y macitentan son similares en mayor proporción (0,7) respecto a las otras moléculas, posiblemente porque son agonistas mixtos, es decir, bloquean tanto ETAR como ETBR. Por su parte, ambrisentan presenta ciertas diferencias estructurales que lo hacen agonista selectivo de ETAR (Intagliata *et al.,* 2020) arrojando un valor de similitud menor.

**Tabla 4. Coeficiente de similitud estructural entre antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar**

| | BOSENTAN | AMBRISENTAN | MACITENTAN | RIOCIGUAT |
|---|---|---|---|---|
| **BOSENTAN** | 1.0 | 0.5 | 0.7 | 0.4 |
| **AMBRISENTAN** | 0.5 | 1.0 | 0.4 | 0.4 |
| **MACITENTAN** | 0.7 | 0.4 | 1.0 | 0.5 |
| **RIOCIGUAT** | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 1.0 |

Bosentan, ambrisentan y macitentan cuentan el mismo mecanismo de acción, con motivos químicos similares y porcentajes de similitud por encima del límite por lo que se consideran similares (Tabla 5).

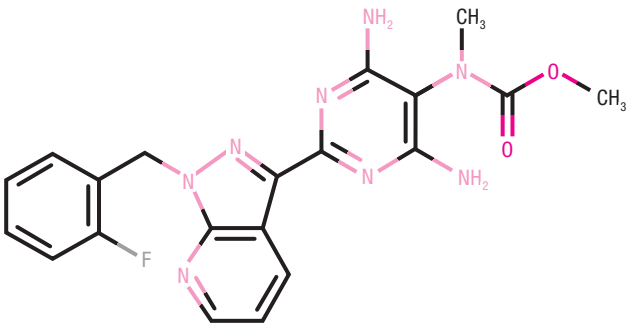
**Tabla 5. Resultado del análisis de similitud entre bosentan, ambrisentan y macitentan**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | -- | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

Riocitguat (Figura 8) también es usado para la hipertensión arterial pulmonar. Su mecanismo de acción es diferente al de los anteriores principios activos, este estimula la enzima guanilato ciclasa mediante la estabilización de la unión a óxido nítrico (NO-sGC), lo que provoca la liberación de GMPc, que en consecuencia genera vasodilatación, adicionalmente también estimula a la guanilato

ciclasa por otro sitio de unión independiente de óxido nítrico (Drugbank, 2021), por lo tanto no se considera similar a los otros fármacos del grupo (Tabla 6).

**Figura 8. Estructura de riociguat**




Fuente: Tomado de Drugbank, 2021.

**Tabla 6. Resultado del análisis de similitud de riociguat respecto a bosentan, ambrisentan y macitentan**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

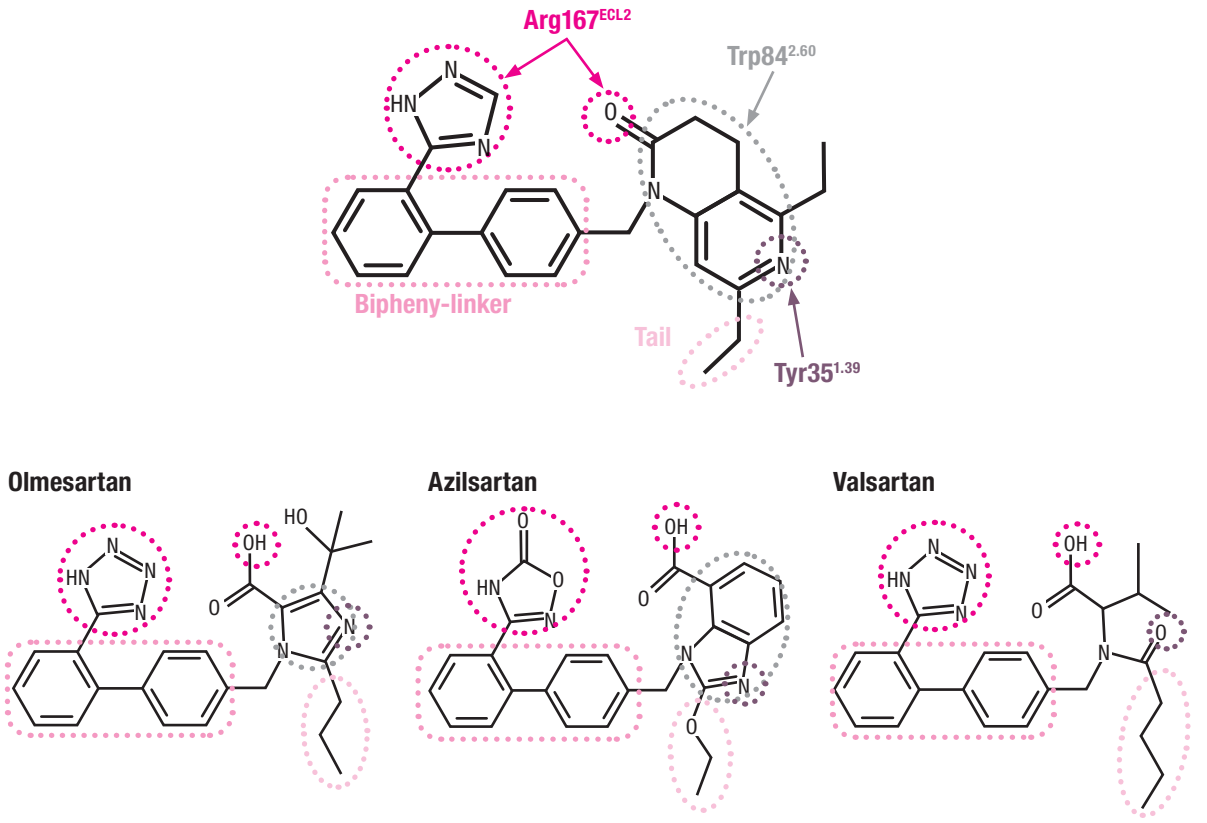
Ahora bien, sabiendo que bosentan, ambrisentan y macitentan son moléculas similares, no es correcto haber aplicado la protección de datos de prueba a macitentan en 2015 tras el vencimiento de las protecciones de bosentan y ambrisentan en 2013 y 2014 (anexo 5).

### 3.2.3 C09CA: Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA)

Se inició el análisis de este grupo terapéutico con olmesartán y azilsartán, posteriormente se identificó que la asociación sacubitrilo valsartán también recibió protección de datos. Dado que valsartán hace parte de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II también fue incluido en la evaluación de este grupo; sacubitrilo no pertenece a este grupo de clasificación ATC, por lo tanto, no se incluye en el análisis.

Olmesartán, azilsartán y valsartán son fármacos que bloquean el receptor de angiotensina II tipo 1, evitan que la angiotensina pueda generar sus efectos hipertensivos y de esta manera sirven como tratamiento para la hipertensión (Zhang *et al.,* 2015). La imagen a continuación evidencia estructuras del farmacóforo de este grupo terapéutico (Figura 9).

**Figura 9. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis de grupo C09CA**




Fuente: Adaptado de Zhang et al., 2015.

En la Figura 9 se aprecia que las moléculas cuentan con estructuras que forman enlaces de hidrógeno con una arginina y tirosina (fucsia y morado) del receptor, se dan interacciones π-π con los anillos heterocíclicos (gris), el grupo bifenilo genera interacciones hidrofóbicas y las cadenas o colas de 2 a 4 carbonos se acomodan en un bolsillo hidrofóbico del receptor (Zhang *et al.,* 2015). Se concluye que este criterio es similar, así como el mecanismo de acción.

Continuando con el análisis de similitud estructural, los valores obtenidos son altos y por encima del punto de corte establecido en el método (Tabla 7).

**Tabla 7. Coeficiente de similitud estructural entre bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA)**

| | OLMESARTAN | AZILSARTAN | VALSARTAN |
|---|---|---|---|
| **OLMESARTAN** | 1.0 | 0.6 | 0.9 |
| **AZILSARTAN** | 0.6 | 1.0 | 0.6 |
| **VALSARTAN** | 0.9 | 0.6 | 1.0 |

**Tabla 8. Resultado del análisis de similitud entre olmesartán, azilsartán y valsartán**

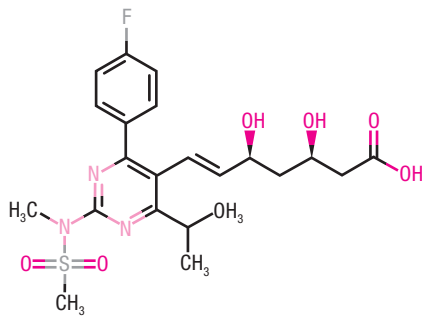
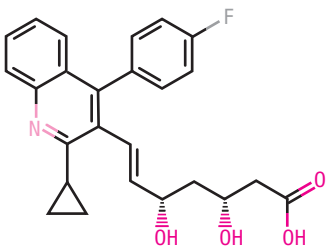
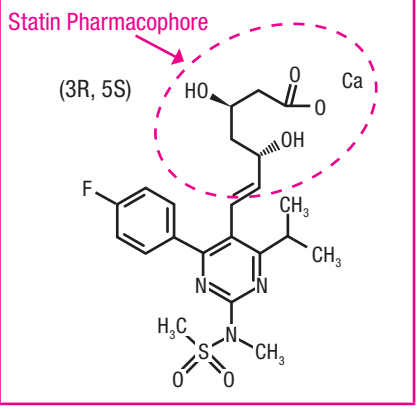
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | ✓ | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

Al concluir que son similares (Tabla 8), no debió aprobarse la protección de azilsartán en 2014 y sacubitrilo-valsartán en 2016 tras el vencimiento de la protección de olmesartán en 2010 (ver tabla anexo 5).

### *3.2.4. C10AA: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa*

La rosuvastatina y la pitavastatina están indicadas como hipolipemiantes, ambos fármacos pertenecen al grupo de las estatinas y son considerados tratamiento de primera línea para la dislipidemia (Drugbank, 2021). Su mecanismo de acción consta de la inhibición competitiva de la enzima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), lo que inhibe la producción endógena de colesterol en el hígado, ya que esta enzima está involucrada en el metabolismo de los lípidos (Drugbank, 2021); en su estructura se evidencia el ácido dihidroxiheptanoico como farmacóforo (Figura 10) (Drugbank, 2021; McTaggart *et al.*, 2001).

**Figura 10. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis del grupo C10AA**

| Rosuvastatina | Pitavastatina | Farmacóforo Estatinas |
|---|---|---|
|  |  |  |



Fuente: Drugbank (2021) y McTaggart et al. (2001).

El análisis de similitud por el coeficiente de Jaccard / Tanimoto arrojó un valor de 0,5, lo que también apunta a la similitud de las moléculas.

**Tabla 9. Resultado del análisis de similitud entre rosuvastatina y pitavastatina**

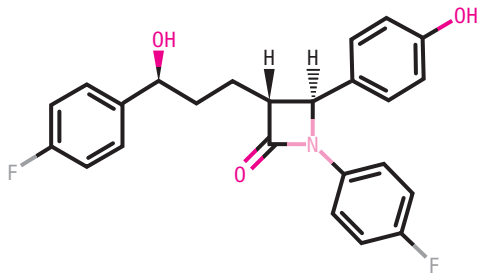
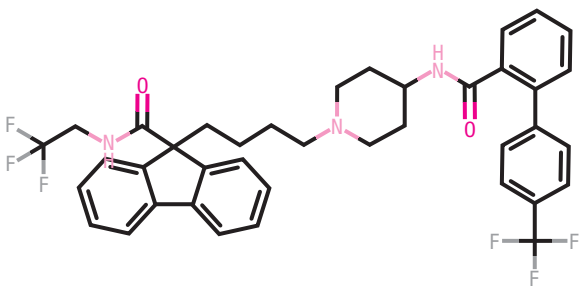
| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

Teniendo en cuenta los datos (Tabla 9), se evidencia incumplimiento del decreto dado que la protección de rosuvastatina se venció en 2008 y posteriormente en 2012 se otorgó protección a la pitavastatina (ver anexo 5).

### *3.2.5. C10AX: Otros agentes modificadores de lípidos*

A continuación, se muestran las estructuras de las moléculas protegidas en este grupo terapéutico (Figura 11).

**Figura 11. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo C10AX**

| Ezetimiba | Lomitapida |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Drugbank (2021).

Ezetimiba en la hipercolesterolemia familiar homocigota inhibe la proteína transportadora NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) en el intestino delgado y, de esta manera, la absorción de colesterol y fitoesterol. Por otra parte, aunque lomitapide también está indicada para la hipercolesterolemia familiar homocigota, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proteína de transferencia microsomal (PTM) que se encuentra en el retículo endoplasmático y es necesaria para la liberación de lipoproteínas de muy baja densidad-VLDL en el hígado (Drugbank, 2021). Por las diferencias en su mecanismo de acción, se concluye que estas moléculas no son similares (Tabla 10).

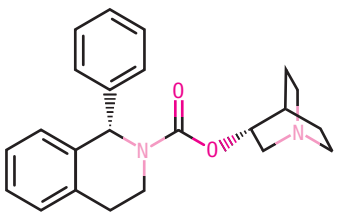
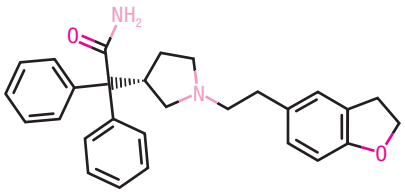
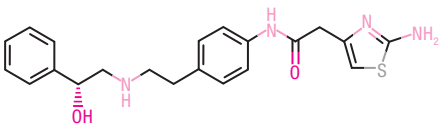
**Tabla 10. Resultado del análisis de similitud entre ezetimiba y lomitapide**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### *3.2.6. G04BD: Medicamentos para la frecuencia urinaria y la incontinencia*

Este grupo contempla el análisis de similitud de solifenacina, darifenacina y mirabegron, sus estructuras se muestran en la Figura 12.

**Figura 12. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo G04BD**

| Solifenacina | Darifenacina | Mirabegron |
|---|---|---|
|  |  |  |

Fuente: Drugbank (2021).

A pesar de que todos cuentan con la misma indicación, mirabegron es un agonista de los receptores beta adrenérgicos B3, por otra parte, solifenacina y darifenacina actúan como antagonistas de receptores muscarínicos (Drugbank, 2021). Solifenacina es antagonista de receptores M2 y M3, y darifenacina antagoniza selectivamente los M3 (Drugbank, 2021). Ya que mirabegron tiene un mecanismo de acción distinto, no se considera similar (Tabla 11); se continúa el análisis para los antimuscarínicos.

**Tabla 11. Resultado del análisis de similitud de mirabegron respecto a solifenacina y darifenacina**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

La estructura de los receptores muscarínicos aún no es bien conocida, Ghorpade *et al.* (2019) sugieren que la actividad de los antagonistas de receptores muscarínicos se relaciona con un grupo aceptor de enlaces de hidrógeno, un grupo ionizable positivo y un grupo hidrófobo, en algunos casos además con un grupo donor de enlace de hidrógeno (Ghorpade *et al.*, 2019). Para Peretto *et al.* (2007), las características de los antagonistas de los receptores M3 incluyen dos porciones aromáticas, dos aceptores de hidrógeno y un grupo ionizable positivo (Peretto *et al.*, 2007). En ese estudio, se utilizaron solifenacina y darifenacina como compuestos antagonistas muscarínicos conocidos para validar el modelo de farmacóforo. Esto apunta a que este par de estructuras son similares.

El coeficiente de similitud entre solifenacina y darifenacina evidencia un valor de 0,7, de manera que se confirma la similitud entre solifenacina y darifenacina (Tabla 12).

**Tabla 12. Resultado del análisis de similitud entre darifenacina y solifenacina**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

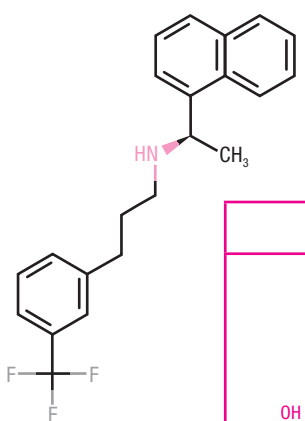
La protección de darifenacina venció en 2010, por consiguiente, no debió otorgarse protección de datos a solifenacina en 2016 (ver anexo 5).

### *3.2.7. H05BX: Otros agentes antiparatiroideos*

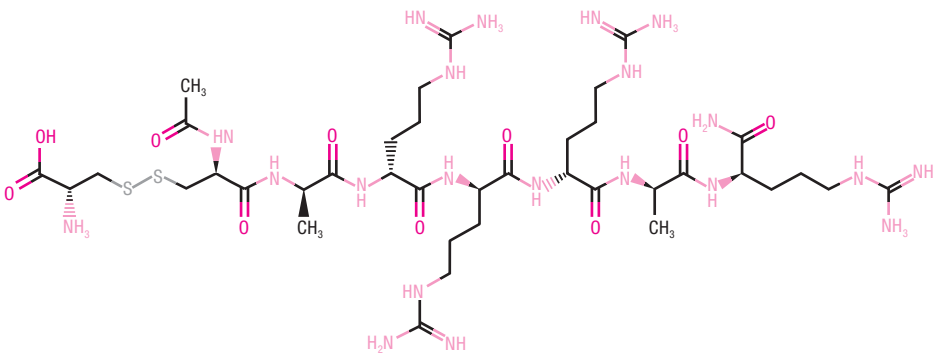
Cinacalcet y etelcalcetida están indicados para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal y diálisis (Drugbank, 2021), sus estructuras se muestran a continuación (Figura 13).

**Figura 13. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo H05BX**

**Cinacalcet**

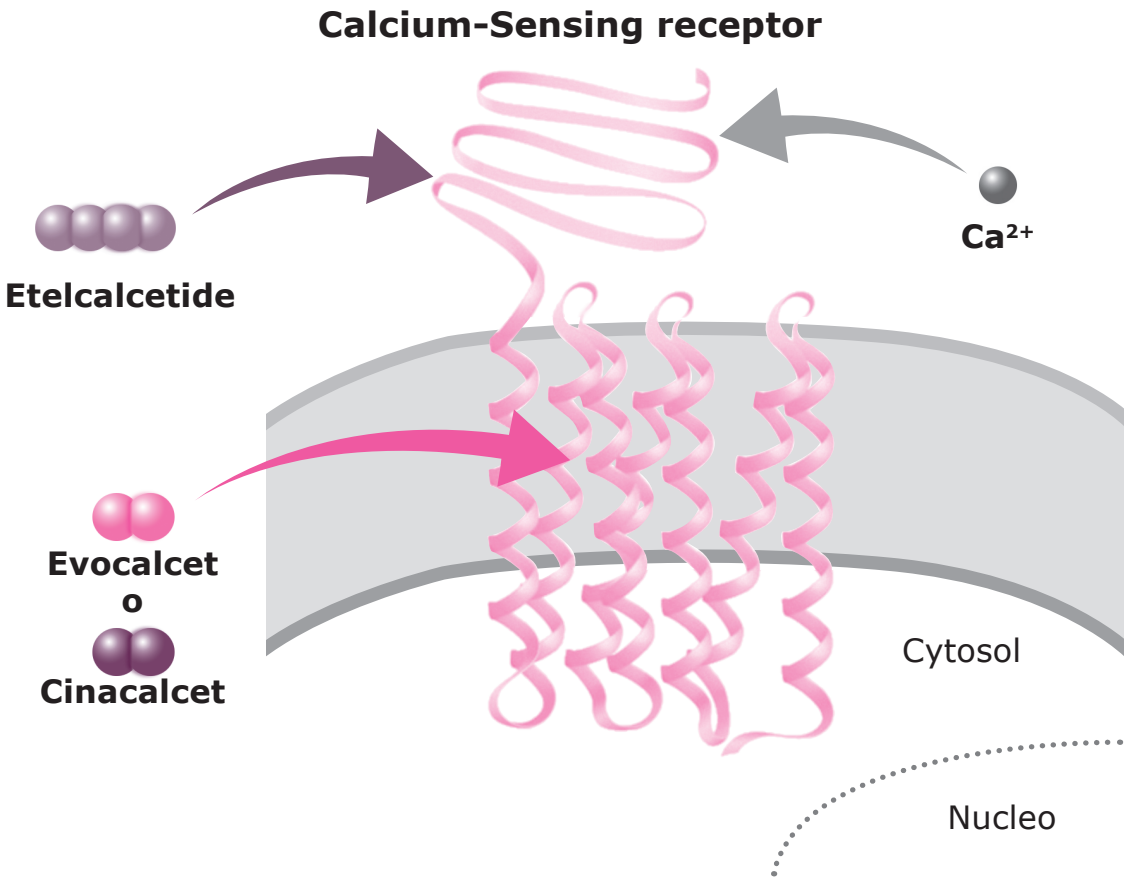



**Etelcalcetida**




Fuente: Drugbank (2021).

Son fármacos calcimiméticos, reducen la secreción de la hormona paratiroidea a través de la estimulación o sensibilización de receptores sensor de calcio en la glándula paratiroidea (Drugbank, 2021). A pesar de ello, se unen al receptor en sitios distintos, cinacalcet al dominio transmembrana del receptor, mientras etelcalcetida actúa sobre el dominio extracelular (Ikejiri *et al.*, 2019) (Figura 14).




Fuente: Ikejiri et al. (2019).

**Figura 14. Sitio de unión de cinacalcet y etelcalcetida al receptor sensor de calcio**

La diferencia en el sitio de acción lleva a concluir que sus mecanismos de acción son ligeramente distintos debido a que las estructuras difieren en regiones importantes para la actividad farmacológica y sitio de interacción con el receptor (Tabla 13).

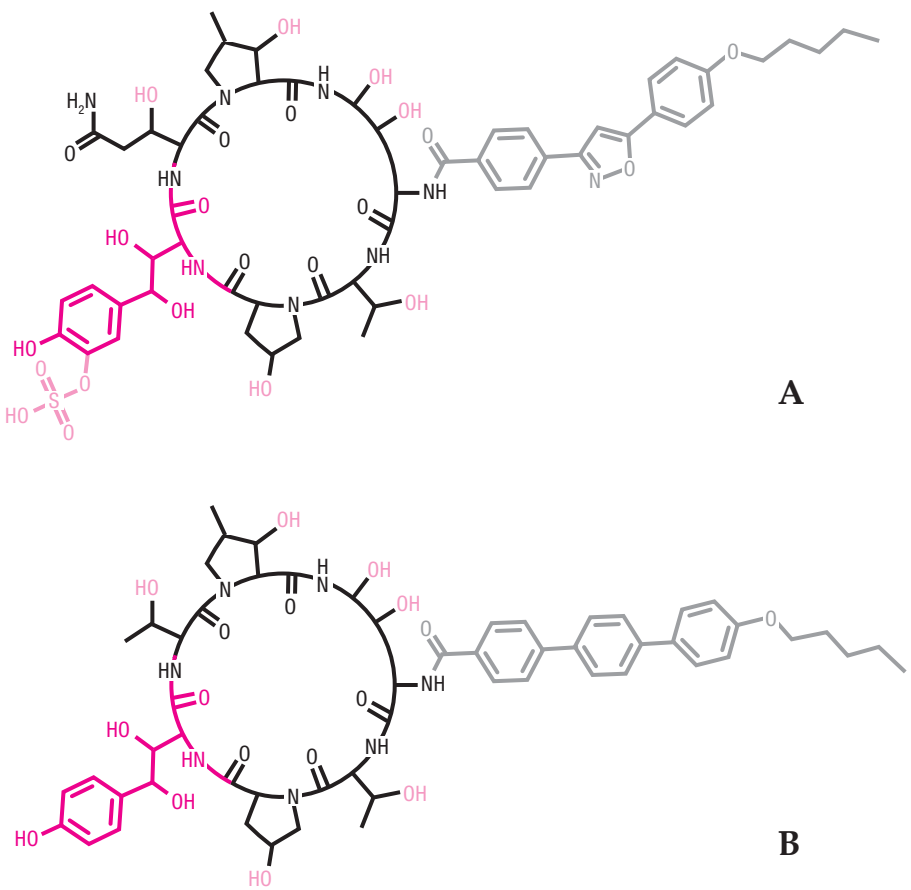
**Tabla 13. Resultado del análisis de similitud entre cinacalcet y etelcalcetida**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.2.8. J02AX: Otros antimicóticos de uso sistémico

Micafungina y anidulafungina son antimicóticos del grupo de las equinocandinas (lipopéptidos semisintéticos), su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la beta-1,3-D-glucano sintetasa, que impide la formación de beta-1,3-D-glucano, un componente fundamental para la pared celular de los hongos. Su estructura y actividad se caracterizan por un residuo de un aminoácido conocido como homotirosina en fucsia, relacionado con la inhibición en el sitio catalítico; un núcleo de aminoácidos en negro que se asocia con la potencia y propiedades fisicoquímicas, cadenas de carácter lipófilo en color gris que reducen algún efecto hemolítico que se ha encontrado y grupos etilendiamina, sulfato e hidroxilo (en rosado) que aportan carácter hidrosoluble (Figura 15) (Houst, 2020).

**Figura 15. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis del grupo J02AX**




Nota: A. Micafungina. B. Anidulafungina.

Fuente: Adaptado de Houst (2020).

El valor del coeficiente de similitud es alto (0,8), de manera que este criterio también apunta a la similitud entre los fármacos.

**Tabla 14. Resultado del análisis de similitud entre micafungina y anidulafungina**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

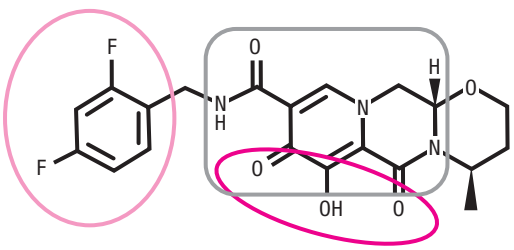
Se concluye que estas moléculas son similares (Tabla 14); tras el vencimiento de la protección de anidulafungina en 2013, no debió concederse protección a micafungina en 2014 (ver anexo 5), ya que incumple la excepción.

### 3.2.9. J05AJ: Inhibidores de integrasa

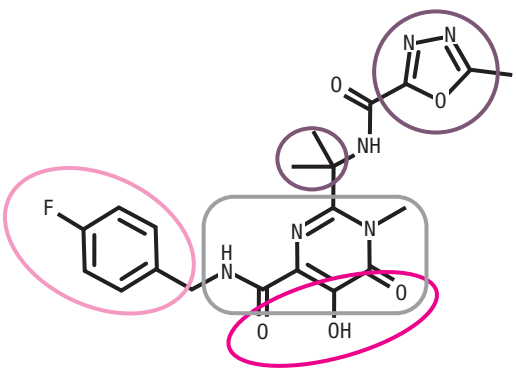
Raltegravir y dolutegravir están indicados para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana HIV-1; pertenecen al grupo de los inhibidores de integrasa del VIH impidiendo la incorporación del genoma viral en el genoma humano (Drugbank, 2021).

**Figura 16. Estructuras de moléculas bajo análisis del grupo J05AJ**

A




B




Nota: A. Dolutegravir. B. Raltegravir.

Fuente: Adaptado de Deanda et al. (2013).

La Figura 16 evidencia que dolutegravir y raltegravir tienen características en común que constituyen el farmacóforo y son esenciales para la actividad, dentro de ellas están los grupos halobencil —encerrados en rosado—, el trío de átomos de oxígeno capaz de quelar iones de $Mg^{2+}$ en el sitio catalítico del blanco terapéutico; las regiones en gris se relacionan con la capacidad de mantener carga positiva tras el proceso de quelación de los metales (Deanda *et al.,* 2013).

El análisis de similitud señala un valor de 0,7 (70 %), el cual se considera alto y por encima del punto de corte.

**Tabla 15. Resultado del análisis de similitud entre dolutegravir y raltegravir**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

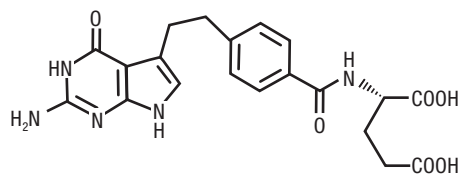
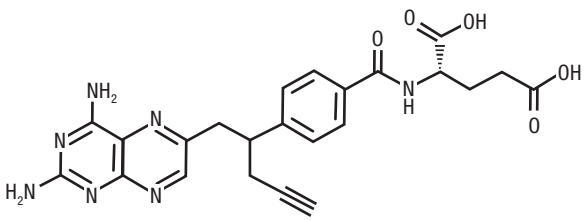
Estas estructuras son similares (Tabla 15), sin embargo, dolutegravir recibió la protección de datos de prueba en 2015, dos años después de que se venciera la protección de raltegravir (ver anexo 5), por lo tanto, no se cumplió con la aplicación de la excepción.

### 3.2.10 L01BA: Análogos de ácido fólico (antimetabolito)

Pemetrexed es un agente citotóxico indicado para el tratamiento de algunos cánceres, tiene la capacidad de inhibir la timidilato sintetasa (TS), enzima involucrada en la síntesis del ADN, también inhibe las enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) y glicinamida ribonucleótido formiltransferasa (GRAFT) (Adjei, 2004; Drugbank, 2021). Pralatrexato también se utiliza como agente para el tratamiento de cánceres, ha sido diseñado racionalmente para mejorar su afinidad por el transportador de folato reducido 1 (RFC-1), lo que resulta en recaptación celular mejorada y poliglutamilación aumentada, además también inhibe la DHRF (Izbicka *et al.,* 2009). Ambos fármacos son análogos del ácido fólico y tienen como objetivo intervenir en sus vías metabólicas, en general, los antifolatos atraviesan la membrana celular a través del RFC-1, principalmente encontrado en células fetales y tumorales; tras el ingreso a la célula, estas moléculas son poliglutamila-

das y así tienden a retener al interior de la célula ejerciendo su actividad a través de la inhibición de DHFR (Izbicka *et al.*, 2009).

**Figura 17. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo L01BA**

| Pemetrexed | Pralatrexato |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Shah et al. (2018).

Las dos moléculas pertenecen al grupo de los antifolatos clásicos (Shah *et al.*, 2018), moléculas citotóxicas con mecanismos de acción compartidos (inhibición de la DHFR), por ello se consideran similares.

El análisis de similitud estructural arroja un valor de 0,8, lo que señala alta similitud entre las moléculas.

**Tabla 16. Resultado del análisis de similitud entre pemetrexed y pralatrexato**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

Pralatrexato recibió protección 5 años después del vencimiento de la protección de pemetrexed en 2010 (ver anexo 5), esto incumple la excepción del decreto, dada la similitud de las moléculas (Tabla 16).

*Inhibidores de tirosina quinasa*

En general, los inhibidores de tirosina están indicados como antineoplásicos,

> *El desarrollo de inhibidores de quinasas se racionalizó sobre la base de la comprensión fundamental de la presencia de atp como el sustrato endógeno que se une a las quinasas para ayudar en el proceso de fosforilación a lo largo de toda la cascada. Por lo tanto, la mayoría de los inhibidores de quinasas de molécula pequeña han resultado ser inhibidores competitivos de atp que se unen al sitio activo catalítico de atp. (Ismail et al., 2018, p. 783)*

### 3.2.11. L01EA: Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL

La BCR-ABL es una tirosina quinasa producida por un gen anormal que tiene el mismo nombre y que está estrechamente relacionado con la leucemia mieloide crónica. Nilotinib, dasatinib y ponatinib son inhibidores de la proteína quinasa BCR-ABL y están indicados como tratamiento para esta enfermedad (American Cancer Society, 2018).

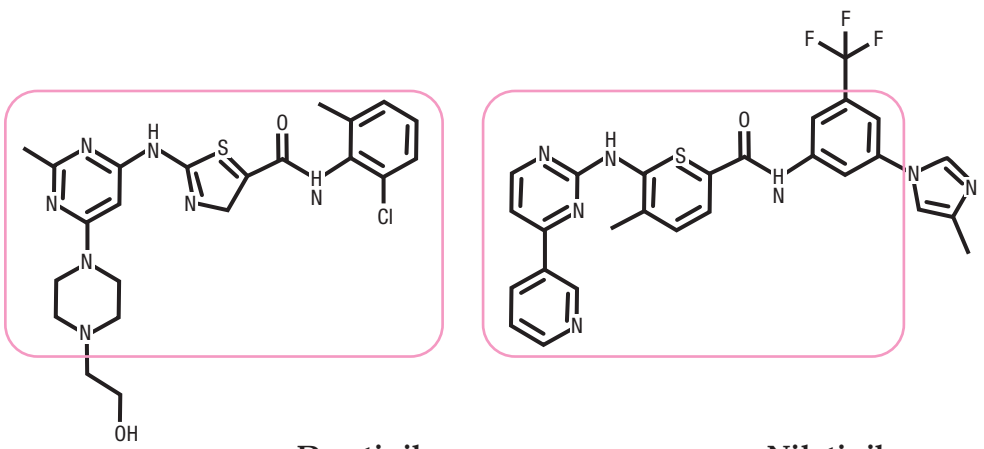
El primer medicamento de este tipo es el imatinib, tras el surgimiento de resistencias se generaron otros conocidos como de segunda generación que incluyen a dasatinib y nilotinib, ambos pueden ser utilizados como primera opción o en casos en los cuales el paciente no tolere los efectos de imatinib o este haya dejado de ser efectivo (American Cancer Society, 2018).

Ponatinib es un inhibidor de tercera generación, sus efectos adversos son más serios y se utiliza solamente cuando los demás inhibidores no son efectivos o cuando se presenta una mutación particular conocida como T315I (American Cancer Society, 2018).

En esta mutación, una treonina (315) se modifica por isoleucina, lo que genera impedimento estérico y obstaculiza la efectividad de imatinib, el reemplazo del anillo de pirimidina por el grupo akinil en el ponatinib evade el impedimento estérico retomando la efectividad (Liu *et al.*, 2019).

En la Figura 18 se aprecia un grado de similitud entre nilotinib y dasatinib. Para Liu *et al*. (2019), el farmacóforo se compone de pirimidina (rosado) y aminobenzoil (fucsia) (Figura 19), ponatinib comparte la región en fucsia y aunque es aparentemente diferente por su reemplazo, para Rossari *et al*. (2018) las modificaciones se hacen con estructuras análogas (que están señaladas por colores iguales), en gris se encuentra el núcleo base y en fucsia y rosado los sustituyentes (Figura 20). Es decir que se han realizado modificaciones por bioisosterismo al farmacóforo para contrarrestar resistencias.

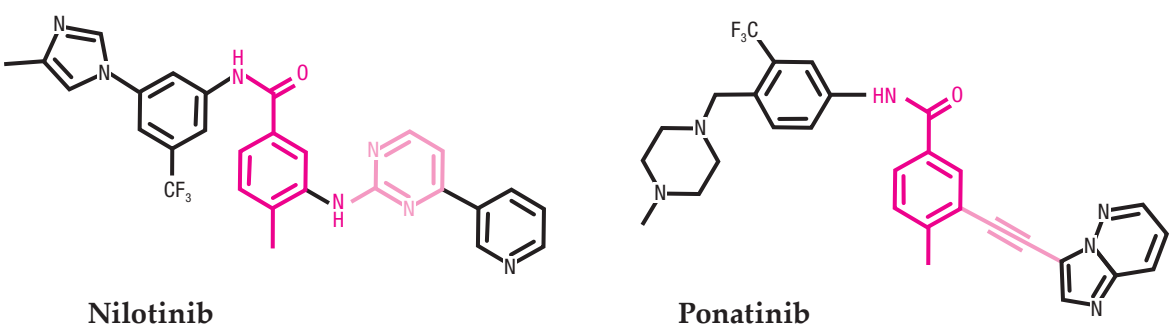
**Figura 18. Estructuras de dasatinib y nilotinib**



**Dasatinib** **Nilotinib**

Fuente: Adaptado de Baker y Reddy (2009).

**Figura 19. Estructuras y farmacóforo de nilotinib y ponatinib**

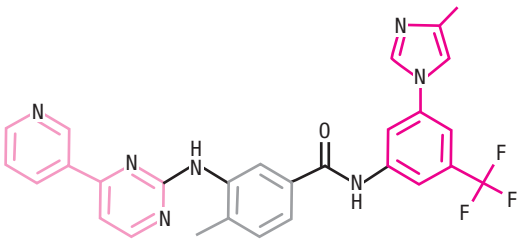


**Nilotinib** **Ponatinib**

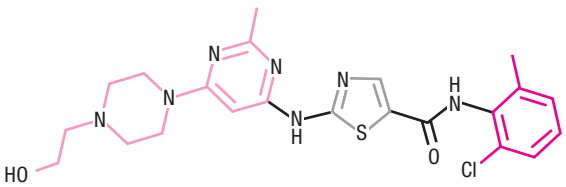
Fuente: Adaptado de Liu et al. (2019).

**Figura 20. Estructuras de moléculas bajo análisis en el grupo L01EA**

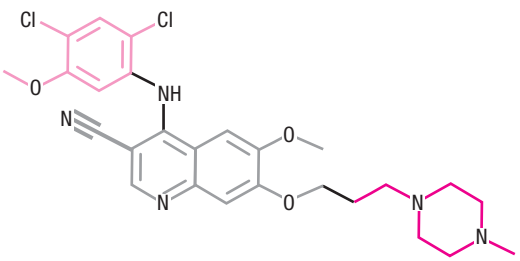
**a. Nilotinib**



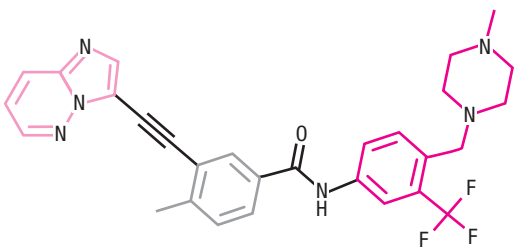
**b. Dasatinib**



**c. Bosutinib**



**d Ponatinib**



Fuente: Rossari et al. (2018).

El análisis de similitud química evidencia valores relevantes (Tabla 17).

**Tabla 17. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa bcr-abl bajo análisis**

| | DASATINIB | NILOTINIB | PONATINIB |
|---|---|---|---|
| **DASATINIB** | 1.0 | 0.6 | 0.6 |
| **NILOTINIB** | 0.6 | 1.0 | 0.6 |
| **PONATINIB** | 0.6 | 0.6 | 1.0 |

**Tabla 18. Resultado del análisis de similitud entre dasatinib, nilotinib y ponatinib**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

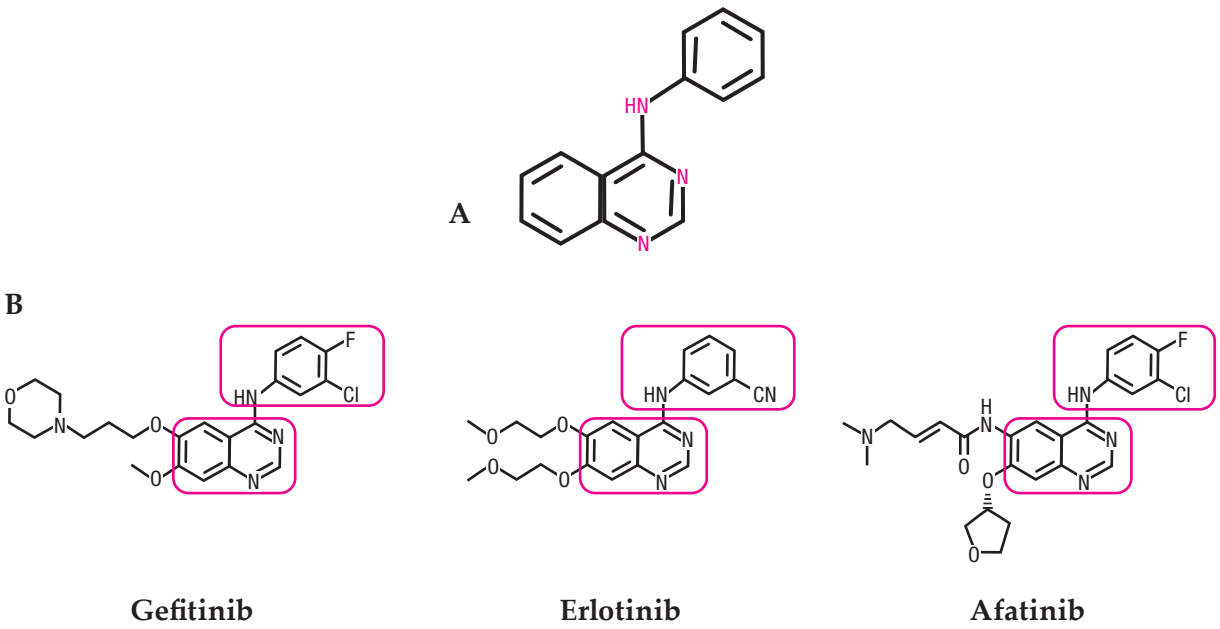
Dado que estas estructuras son similares (Tabla 18), ponatinib no debió recibir protección de 2019 tras el vencimiento de la protección de dasatinib y nilotinib en 2012 y 2013, respectivamente (ver anexo 5).

### 3.2.12. L01EB: Inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Erlotinib, gefitinib, afatinib y osimertinib han sido aprobados para inhibir la tirosina quinasa del EGFR (Gupta *et al.*, 2011), el EGFR es una proteína transmembrana involucrada en procesos de multiplicación celular, bloquearlo puede afectar estos procesos y disminuir la división de células cancerosas, por ello, se utilizan como fármacos para el tratamiento de algunos cánceres (Instituto Nacional del Cáncer, 2011). Los fármacos de este grupo terapéutico se caracterizan por un núcleo de 4-Anilinoquinazolina (Figura 21, A) (Ismail *et al.*, 2018), bloquean el bolsillo de unión al ATP en el receptor (Bronte *et al.*, 2014); erlotinib y gefitinib se conocen como de primera generación, posteriormente, inhibidores de segunda generación como afatinib (Figura 21, B) fueron desarrollados en respuesta a resistencias desarrolladas, sin embargo, estos resultaron desarrollar efectos adversos serios, por lo que fue necesario continuar con el desarrollo de una nueva generación de inhibidores dentro de los que se encuentra a osimertinib (Zhang, 2016).

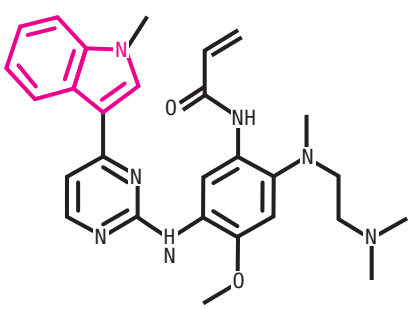
Respecto a los inhibidores de tercera generación, particularmente osimertinib, presenta una diferencia estructural evidenciando un núcleo de indol (Figura 22) (Chadha y Silakari, 2018).

**Figura 21. Estructuras y farmacóforo de moléculas bajo análisis en el grupo L01EB**




*Nota:* A. Núcleo de 4-Anilinoquinazolina (Chemspider, 2021). B. Estructuras de gefitinib, erlotinib y afitinib respectivamente (Ghorpade et al., 2019).

**Figura 22. Estructura de osimertinib**




Fuente: Chadha y Silakari (2018).

En la evaluación de similitud química (Tabla 19) se evidencia que los valores son altos (entre 0,6 y 0,8), incluso con osimetinib.

**Tabla 19. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa del egfr bajo análisis**

| | GEFITINIB | ERLOTINIB | AFATINIB | OSIMERTINIB |
|---|---|---|---|---|
| **GEFITINIB** | 1.0 | 0.7 | 0.8 | 0.6 |
| **ERLOTINIB** | 0.7 | 1.0 | 0.7 | 0.6 |
| **AFATINIB** | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 0.7 |
| **OSIMERTINIB** | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 1.0 |

**Tabla 20. Resultado del análisis de similitud entre gefitinib, erlotinib y afatinib**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | ✓ | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

**Tabla 21. Resultado del análisis de similitud de osimetinib respecto a dasatinib, nilotinib y ponatinib**

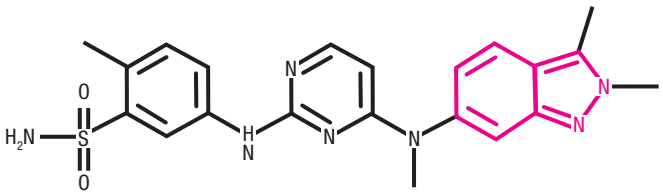
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | -- | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

Siguiendo el método propuesto, se concluye que erlotinib, gefitinib, afatinib y osimertinib son similares (Tabla 20 y Tabla 21); elotinib fue la primera molécula protegida en este grupo terapéutico, su periodo de exclusividad terminó en febrero de 2011 y más adelante en mayo del mismo año se protegió gefitinib, posteriormente en 2016 se concedió la protección a afatinib y finalmente en 2017 a osimertinib (ver anexo 5), concesiones que no son congruentes con lo que dicta el Decreto 2085 de 2002.

### *3.2.13 L01EX: Otros inhibidores de proteína quinasa*

Pazopanib (Figura 23) se utiliza en casos de cáncer de células renales avanzado y sarcoma de tejido blando avanzado, es un inhibidor de tirosina quinasa de diferentes receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), también inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) **$\alpha$ y $\beta$ y el receptor del factor de células madre c-KIT**, los cuales están involucrados en la vía de la angiogénesis (Centro de Información de Medicamentos, 2021; Drugbank, 2021).

**Figura 23. Estructura de pazopanib**

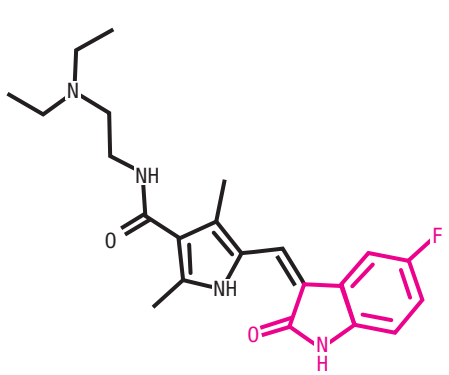


Fuente: Tomado de Saketi et al. (2020).

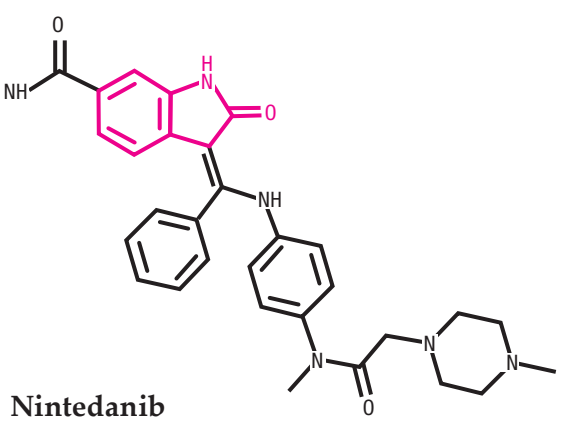
Diversos derivados del indol se conocen por su actividad anticancerígena, nintedanib (Figura 24) está indicado para la fibrosis pulmonar idiopática y como parte del tratamiento de segunda línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas, es inhibidor de quinasas de receptores VEGF, receptores PDGF **α y β** y de factores de crecimiento de fibroblastos, produce apoptosis de células e inhibición de la proliferación en células epiteliales o células involucradas en angiogénesis (Dhuguru y Skouta, 2020; Drugbank, 2021).

Sunitinib (Figura 24) también es inhibidor múltiple de receptores de tirosina quinasa, entre ellos receptores VEGF, receptores PDGF **α y β y el receptor del factor de células madre c-**KIT; está indicado para tratar el cáncer de células renales avanzado y tumores del estroma gastrointestinal resistentes a imatinib (Dhuguru y Skouta, 2020; Drugbank, 2021).

**Figura 24. Estructuras de sunitinib y nintedanib**



**Sunitinib**



**Nintedanib**

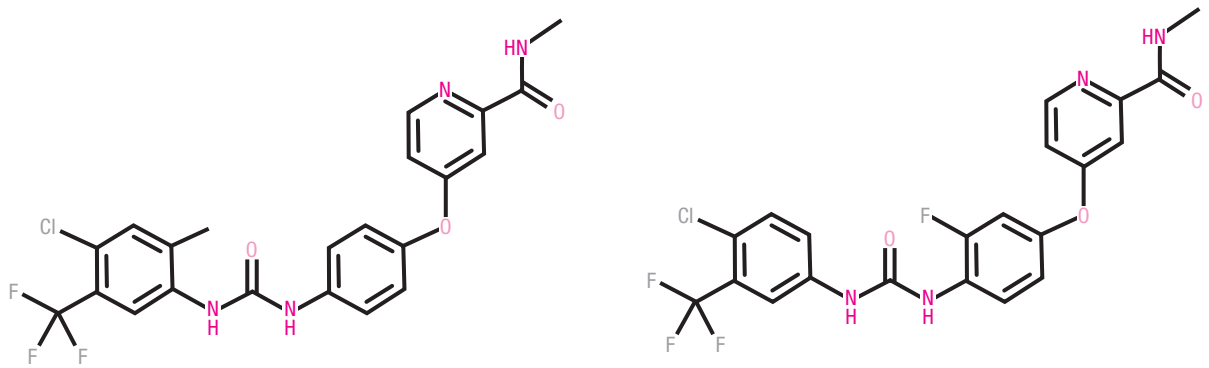
Fuente: Dhuguru y Skouta (2020).

Sorafenib (Figura 25) se indica en el tratamiento de carcinoma de hígado irresecable y carcinoma renal avanzado, es inhibidor de múltiples quinasas (incluyendo intracelulares como CRAF y BRAF y extracelulares como los receptores VEGF y PDGF-ß involucradas en procesos de angiogénesis (Drugbank, 2021).

Regorafenib (Figura 25) está indicado en cáncer colorrectal metastásico en pacientes previamente tratados con otras terapias antineoplásicas, en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal localmente avanzado, irresecable o metastásico que también hayan pasado por terapias previas y para el tratamiento de carcinoma hepatocelular como segunda línea tras la falla del tratamiento con sorafenib (Drugbank, 2021; Frenette, 2017).

El mecanismo de acción de sorafenib y regorafenib es similar, ambos inhiben múltiples quinasas importantes en la angiogénesis que incluyen receptores VEGF y PDGR **α y β,** aunque regorafenib ha mostrado mayor actividad sobre VEGF. En la figura 24 se observa que este par de moléculas están estructuralmente relacionadas y solo se diferencian por un átomo de flúor (Frenette, 2017; Trojan y Waidmann, 2016).

**Figura 25. Estructuras de sorafnib y regorafenib**




**Sorafenib** **Regorafenib**

Fuente: Martorana y Lauria (2020).

De acuerdo con Saleh *et al.* (2020) los inhibidores del receptor VEGF comparten 4 motivos farmacóforos (Figura 26) y cuentan con reemplazos por bioisosterismo, por lo tanto, después del vencimiento de sorafenib, no es correcto haber aprobado la protección de datos de prueba de pazopanib meses después en 2011.

El análisis de similitud estructuras revela valores por encima del punto de corte (Tabla 22).

**Tabla 22. Coeficiente de similitud estructural entre inhibidores de la tirosina quinasa bajo análisis**

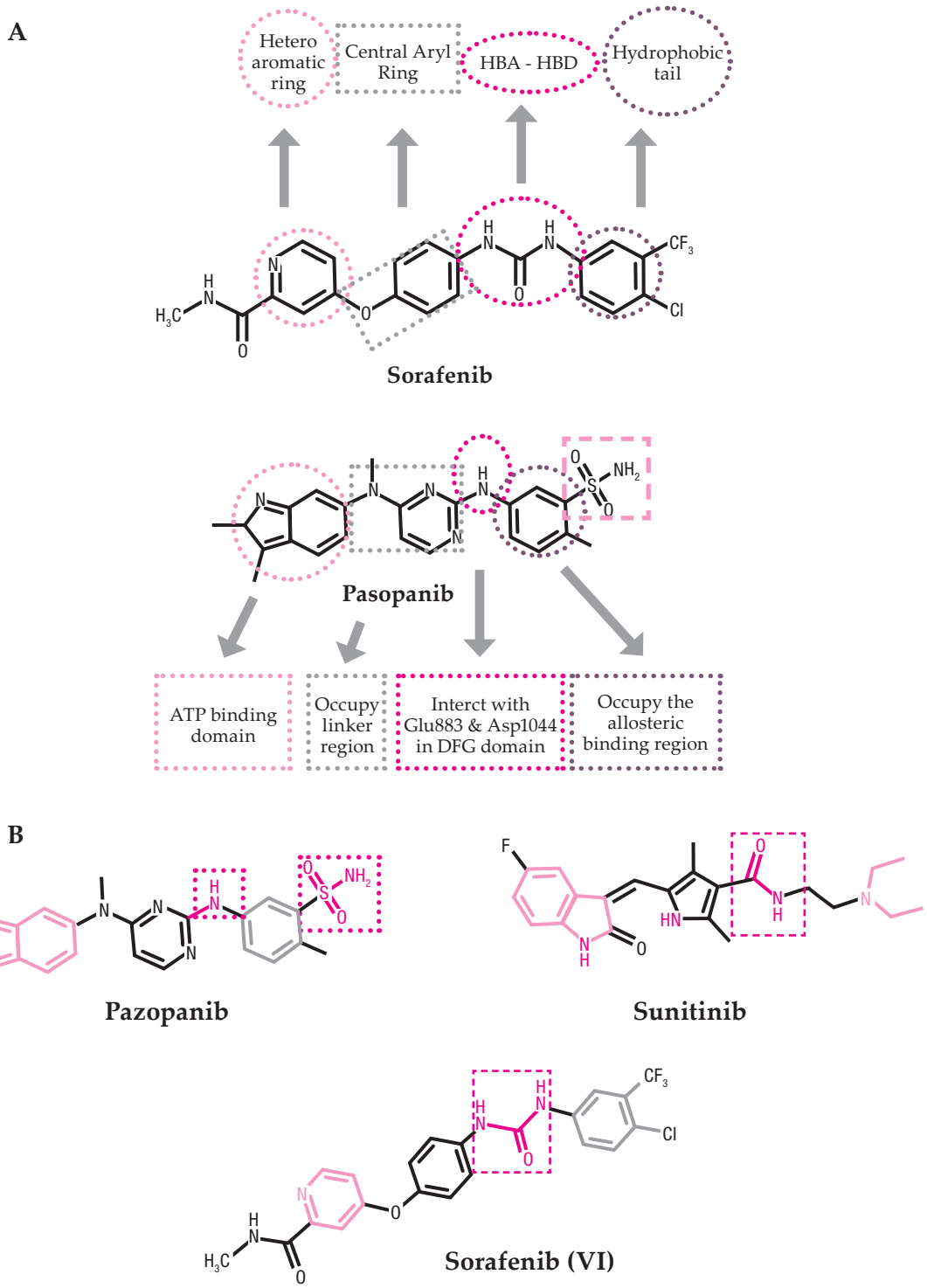
| | SUNITINIB | SORAFEINIB | PASOPANIB | REGORAFENIB | NINTEDAINIB |
|---|---|---|---|---|---|
| **SUNITINIB** | 1.0 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.6 |
| **SORAFEINIB** | 0.4 | 1.0 | 0.4 | 1.0 | 0.5 |
| **PASOPANIB** | 0.4 | 0.4 | 1.0 | 0.4 | 0.4 |
| **REGORAFENIB** | 0.4 | 1.0 | 0.4 | 1.0 | 0.5 |
| **NINTEDAINIB** | 0.6 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 1.0 |

**Tabla 23. Resultado del análisis de similitud entre sunitinib, sorafenib, pazopanib, regorafenib y nintedanib**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | ✓ | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

Teniendo en cuenta los resultados del análisis (Tabla 23), sunitinib estuvo protegido hasta 2011 y nintedanib obtuvo protección de datos en 2018, de manera que no debió recibir exclusividad de acuerdo con lo que dicta el decreto. Adicionalmente, debió negarse la exclusividad de regorafenib en 2019 dado que el periodo de exclusividad de sorafenib terminó en 2011.

**Figura 26. Estructura y farmacóforo de algunos inhibidores del receptor VEGF-2**




Fuente: Adaptado de Saleh et al. (2020).

*Nota:* A. Requerimientos estructurales básicos de sorafenib y pazopanib cómo inhibidores del receptor vegf-2. B. Inhibidores del receptor vegf-2.

### 3.2.14. L01XG: Inhibidores de proteosoma

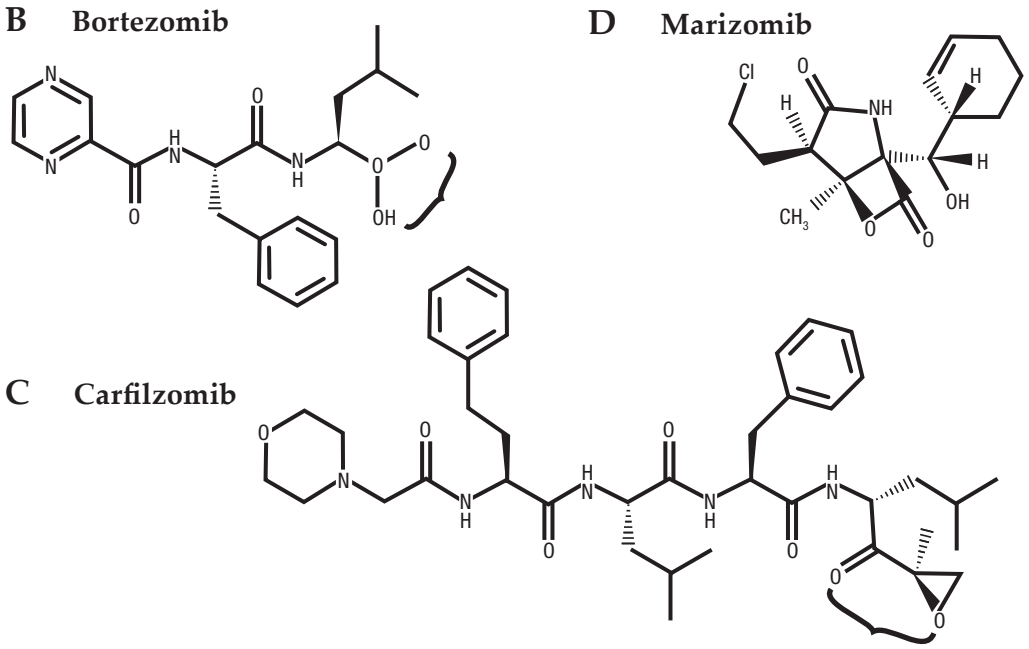
Los proteosomas son estructuras proteicas complejas que se encuentran en el citosol y núcleo de las células eucariotas y son necesarias para que estas se mantengan vivas; los proteosomas se encargan de la degradación de proteínas que están involucradas en múltiples procesos celulares, por ello, su inhibición conlleva a la muerte celular a través de diversos mecanismos. Las células cancerosas, por su naturaleza, son más susceptibles de morir tras la inhibición de proteosomas, así, este grupo de fármacos está indicado para el tratamiento de cánceres hematológicos (Pellom y Shanker, 2012).

Bortezomib es un análogo del ácido dipeptidil borónico que tienen ácido borónico en vez de ácido carboxílico en su extremo carboxi terminal y se une de manera lentamente reversible al grupo hidroxilo del residuo aminoterminal de treonina en la subunidad β5 del sitio catalítico como quimotripsina, lo que inhibe el proceso proteolítico (Jain *et al.*, 2011; Pellom y Shanker, 2012).

Carfilzomib cuenta con un motivo farmacóforo de epoxicetona que forma un aducto con la parte animoterminal del residuo de treonina del proteosoma. Esta unión es irreversible y al igual que bortezomib inhibe la actividad del sitio catalítico como quimotripsina en la subunidad β5 principalmente (Jain *et al.*, 2011; Pellom y Shanker, 2012).

En la Figura 27, se observa que la región del farmacóforo es similar; el valor del coeficiente de similitud estructural es de 0,6.

**Figura 27. Estructuras y farmacóforo de inhibidores del proteosoma**




Fuente: Tomado de Gaczynska y Osmulski (2014).

**Tabla 24. Resultado del análisis de similitud entre bortezomib y carfilzomib**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

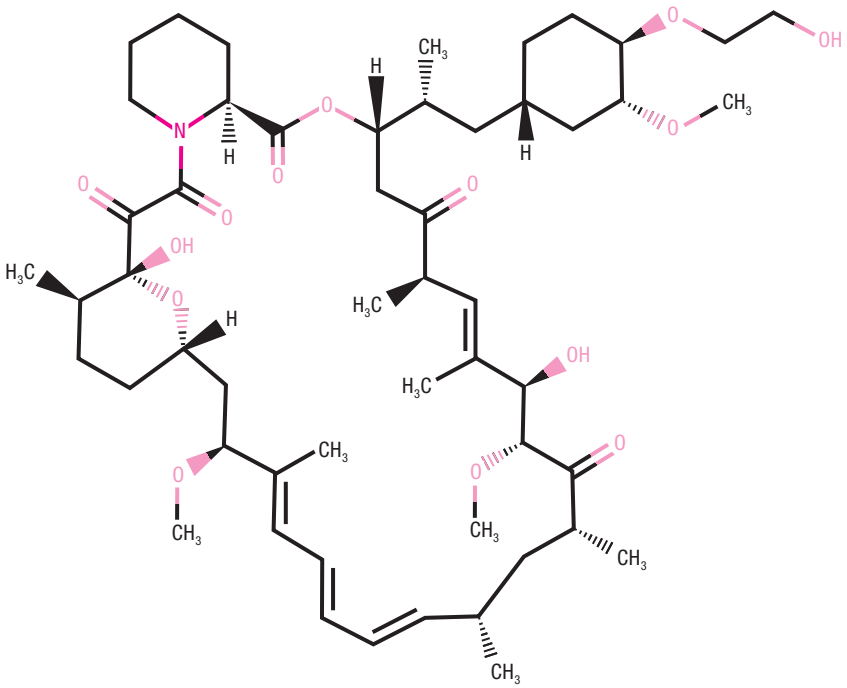
La protección de bortezomib venció en 2010 y posteriormente en 2015 se protegió carfilzomib. Dada la similitud de las moléculas (Tabla 24), se incumple la excepción del decreto.

### 3.2.15. L04AA: Inmunosupresores selectivos

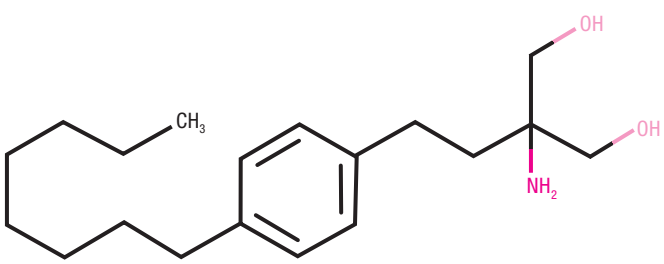
En este grupo se analizan everolimus, fingolimod y tofacitinib, sus estructuras se muestran en la Figura 28.

**Figura 28. Estructuras de los inmunosupresores selectivos bajo análisis**

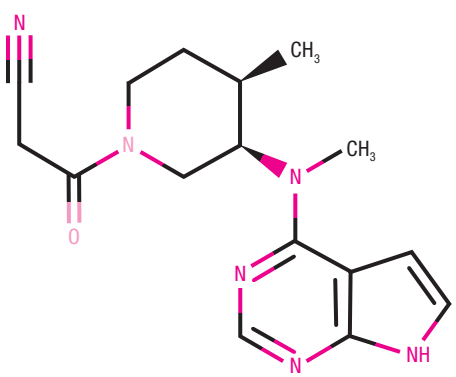
**Everolimus**



**Fingolimod**



**Tofacitinib**



Fuente: Drugbank (2021).

Everolimus es un inhibidor de la quinasa diana de la rapamicina en mamíferos. Está indicado para el tratamiento de algunos casos de neoplasia (cáncer de seno, tumores neuroendocrinos de origen pancreático, carcinoma de células renales avanzado) y tratamiento del astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (Drugbank, 2021).

Fingolimod es un antagonista del receptor de esfingosina-a-fosfato, su actividad reduce la salida de linfocitos desde los nódulos linfáticos y esta redistribución disminuye procesos inflamatorios que se dan en ciertos casos de esclerosis múltiple (Centro de Información de Medicamentos, 2015b; Drugbank, 2021).

Tofacitinib es utilizado en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica y colitis ulcerativa. En las enfermedades inflamatorias se producen citoquinas cuyas señales producen inflamación a través de la vía de la quinasa de janus, tofacitinib como inhibidor reversible de la quinasa, previene la respuesta ante las señales de las citoquinas (Drugbank, 2021).

Cada fármaco tiene diferente mecanismo de acción, motivo por el cual se concluye que no son similares (Tabla 25).

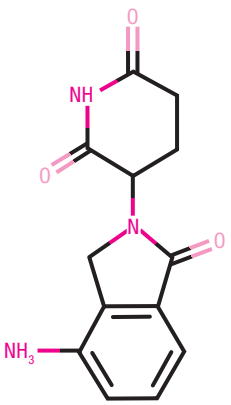
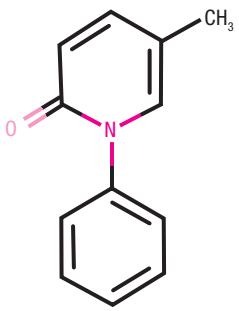
**Tabla 25. Resultado del análisis de similitud entre everolimus, fingolimod y tofacitinib**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | X | **Farmacóforo** | | **Similitud (%)** | | **No Similares** |

### *3.2.16. L04AX: Otros inmunosupresores*

Lenalidomida y pirfenidona son inmunosupresores que han recibido protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002. La Figura 29 muestra sus estructuras.

**Figura 29. Estructura de lenalidomida y pirfenidona**

| Lenalidomida | Pirfenidona |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Drugbank (2021).

Lenalidomida es un derivado de talidomida utilizado en ciertas neoplasias, actúa mediante diferentes mecanismo que conllevan a la inhibición de la proliferación celular e incremento de proceso apoptótico en células tumorales hematopoyéticas, también presenta efectos inmunomoduladores (Centro de Información de Medicamentos, 2017; Drugbank, 2021).

El mecanismo de acción de pirfenidona no es bien conocido todavía, aunque sus efectos se relacionan con su actividad antifibrótica, antiinflamatoria y antioxidante, se utiliza para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (Drugbank, 2021). Se conoce que "reduce la proliferación de fibroblastos, citocinas y proteínas relacionadas con la fibrosis y el aumento de la biosíntesis y la acumulación de matriz extracelular en respuesta a citocinas que son factores de crecimiento" (Centro de Información de Medicamentos, 2015a).

La información de los mecanismos de acción hasta el momento podría sugerir que son mecanismos distintos, sin embargo, esto no se puede afirmar; no se encontró información de los farmacóforos; el valor del coeficiente de similitud química está por encima del punto de corte (0,5).

**Tabla 26. Resultado del análisis de similitud entre lenalidomida y pirfenidona**

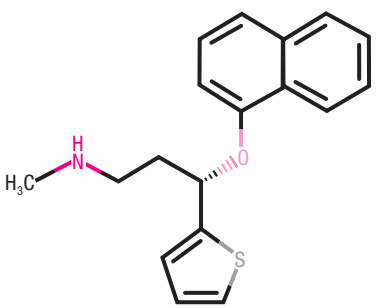
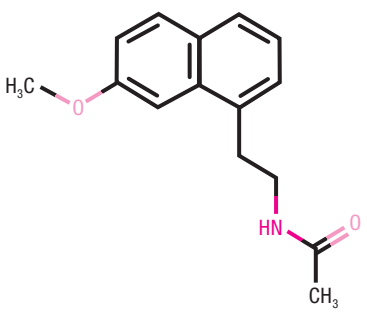
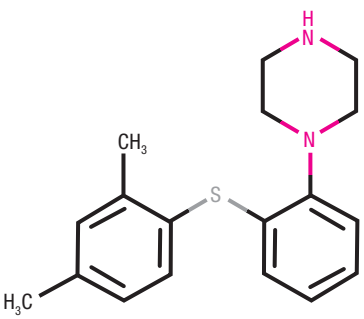
| Mecanismo acción | -- | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | -- |
|---|---|---|---|---|---|---|

Teniendo en cuenta los resultados (Tabla 26), en este grupo en particular no es posible descartar o afirmar similitud entre las moléculas.

### 3.2.17. N06AX: Otros antidepresivos

En este grupo se analizan los fármacos duloxetina, agomelatina y vortioxetina, cuyas estructuras se encuentran en la Figura 30.

**Figura 30. Estructura de las moléculas bajo análisis en el grupo N06AX**

| Duloxetina | Agomelatina | Vortioxetina |
|---|---|---|
|  |  |  |

Fuente: Drugbank (2021).

Duloxetina actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, es un inhibidor de los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina dependientes de sodio. Está indicado para tratar el trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, dolor neuropático, osteoartritis e incontinencia urinaria de esfuerzo (Drugbank, 2021).

Vortioxetina es utilizado en el tratamiento de trastorno de depresión mayor, modula simultáneamente uno o varios receptores de serotonina y también inhibe su recaptación (simulador y modulador). Dentro de sus mecanismos de

acción se encuentran, entre otros, la inhibición de los transportadores de serotonina y de noradrenalina dependientes de sodio (Drugbank, 2021).

La agomelatina también indicada como antidepresivo es agonista de los receptores de melatonina y también antagonista del receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina (5HT) 2C, su mecanismo es diferente y por lo tanto no se considera similar (Tabla 27) (Drugbank, 2021).

**Tabla 27. Resultado del análisis de similitud de agomelatina respecto a duloxetina y vortioxetina**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

La información disponible de los farmacóforos de duloxetina y vortioxetina no es suficientemente clara, el análisis de similitud química revela un coeficiente de 0,5, por encima del punto de corte (Tabla 28).

**Tabla 28. Resultado del análisis de similitud entre duloxetina y vortioxetina**

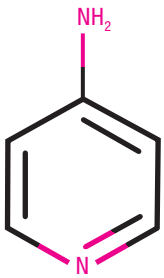
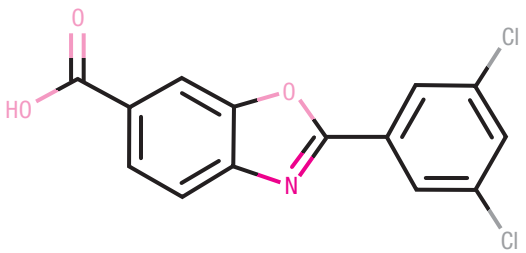
| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

A partir de la información se concluye que la agomelatina no es similar con los otros dos fármacos, pero duloxetina y vortioxetina sí lo son. La protección de duloxetina venció en 2010 y vortioxetina entró en el grupo de protegidos en 2018 (ver anexo 5), por lo tanto, se incumple la excepción.

### 3.2.18. N07XX: Otros medicamentos para el sistema nervioso

La fampridina (Figura 31) es un bloqueador de canales de calcio. Tafamidis (figura 30) se une a los tetrámeros de transferrina reduciendo la disponibilidad de monómeros que se relacionan con amiloidosis, sus dianas en el organismo son diferentes (Drugbank, 2021), la similitud de este par de moléculas se descarta dado su distinto mecanismo de acción (Tabla 29).

**Figura 31. Estructura de moléculas bajo análisis en el grupo N07XX**

| Fampridina (4-aminopiridina) | Tafamidis meglumina |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Drugbank (2021).

**Tabla 29. Resultado del análisis de similitud entre fampridina y tafamidis**

| Mecanismo acción | X | Farmacóforo | | Similitud (%) | | No Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

A continuación, en la Tabla 30, se muestra el resumen de los resultados obtenidos.

**Tabla 30. Resumen de resultados del análisis de similitud entre moléculas de síntesis**

| | Grupo terapéutico | Código ATC | Moléculas analizadas | Incumplimiento del decreto |
|---|---|---|---|---|
| 1 | Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo | A16AX | Ácido tióctico | NO |
| | | | Sapropterina | NO |
| | | | Eliglustat | NO |
| 2 | Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar | C02KX | Bosentan | NO |
| | | | Ambrisentan | NO |
| | | | Macitentan | SÍ |
| | | | Riociguat | NO |
| 3 | Bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) | C09CA | Olmesartan | NO |
| | | | Azilsartan | SÍ |
| | | | Valsartán* | SÍ |
| 4 | Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | C10AA | Rosuvastatina | NO |
| | | | Pitavastatina | SÍ |

| | Grupo terapéutico | Código ATC | Moléculas analizadas | Incumplimiento del decreto |
|---|---|---|---|---|
| **5** | Otros agentes modificadores de lípidos | C10AX | Ezetimiba | NO |
| | | | Lomitapida | NO |
| **6** | Medicamentos para la frecuencia urinaria y la incontinencia | G04BD | Darifenacina | NO |
| | | | Solifenacina | **SÍ** |
| | | | Mirabegron | NO |
| **7** | Otros agentes antiparatiroideos | H05BX | Cinacalcet | NO |
| | | | Etelcalcetida | NO |
| **8** | Otros antimicóticos de uso sistémico | J02AX | Anidulafungina | NO |
| | | | Micafungina | **SÍ** |
| **9** | Inhibidores de integrasa | J05AJ | Raltegravir | NO |
| | | | Dolutegravir | **SÍ** |
| **10** | Análogos de ácido fólico (antimetabolito) | L01BA | Pemetrexed | NO |
| | | | Pralatrexato | **SÍ** |
| **11** | Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL | L01EA | Dasatinib | NO |
| | | | Nilotinib | NO |
| | | | Ponatinib | **SÍ** |
| **12** | Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) | L01EB | Erlotinib | NO |
| | | | Gefitinib | **SÍ** |
| | | | Afatinib | **SÍ** |
| | | | Osimertinib | **SÍ** |
| **13** | Otros inhibidores de proteína quinasa | L01EX | Sunitinib | NO |
| | | | Nintedanib | **SÍ** |
| | | | Pazopanib | NO |
| | | | Sorafenib | NO |
| | | | Regorafenib | **SÍ** |
| **14** | Inhibidores de proteosoma | L01XG | Bortezomib | NO |
| | | | Carfilzomib | **SÍ** |
| **15** | Inmunosupresores selectivos | L04AA | Everolimus | NO |
| | | | Fingolimod | NO |
| | | | Tofacitinib | NO |

| | Grupo terapéutico | Código ATC | Moléculas analizadas | Incumplimiento del decreto |
|---|---|---|---|---|
| **16** | Otros inmunosupresores | L04AX | Lenalidomida | -- |
| | | | Pirfenidona | -- |
| **17** | Otros antidepresivos | N06AX | Duloxetina | NO |
| | | | Agomelatina | NO |
| | | | Vortioxetina | **SÍ** |
| **18** | Otros medicamentos para el sistema nervioso | N07XX | Fampridina | NO |
| | | | Tafamidis meglumina | NO |
| | **TOTAL** | **18** | **49** | **16** |

* Valsartán se incluye en la tabla bajo el código ATC C09CA, aunque se encuentra protegido en combinación con sacubitrilo bajo el código ATC C09DX.

El 32,7 % (n = 16) de las moléculas evaluadas resultaron incumplir la excepción del inciso 4b del decreto, 15 de ellas recibieron exclusividad desde 2012 (solo una en 2011).

Así como los casos expuestos previamente, en los cuales varias moléculas recibieron protección a pesar de ser similares a otras cuya protección ya había expirado, hay varios casos en los cuales se protegen moléculas muy similares a otras que aún se encuentran dentro de su periodo de protección. Este fenómeno puede asemejarse al conocido *evergreening* que se da en las patentes, en el cual se otorga exclusividad a invenciones que en realidad representan pequeñas modificaciones de medicamentos ya conocidos (Collier, 2013).

Como ejemplos de ello, es posible mencionar los análogos de pirimidina decitabina y azacitidina cuya diferencia es la adición de un sustituyente hidroxilo, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) ya que 5 de ellos recibieron la protección del decreto entre 2007 y 2015 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina) o los antivirales para el tratamiento de infecciones por HCV, grupo en el cual *se ha protegido a sofosbuvir 3 veces* (solo y en combinacio-

nes), extendiendo su periodo de exclusividad por más de dos años (ver anexo 5). Teniendo en cuenta estos casos, es posible preguntarse: ¿cómo la protección de moléculas similares a otras ya protegidas promueve la innovación y este fenómeno a quienes beneficia realmente? ¿Qué tanta innovación hay en las nuevas entidades protegidas de los últimos años?

### 3.3. Aplicación del método a moléculas a las que les negaron la protección de datos durante el periodo de estudio

Una vez que se logró establecer el método para identificar la similitud entre fármacos y se evidenciaron algunos casos de incumplimiento a la excepción 4 inciso b del decreto de protección de datos (Tabla 30), se procedió a revisar las causales de negación de exclusividad a moléculas de síntesis (por parte del Invima) para intentar comprender de qué manera se realiza la evaluación de la excepción. Se recopilaron aquellas negaciones cuya justificación tuvieran relación con la similitud entre los fármacos (Tabla 31).

Conociendo las causales para la negación de protección de datos por criterio de similitud, se procede a la aplicación del método sobre estas moléculas.

**Tabla 31. Moléculas cuya protección de datos de prueba se negó con motivos de similitud con otras estructuras**

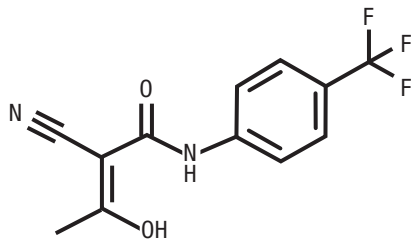
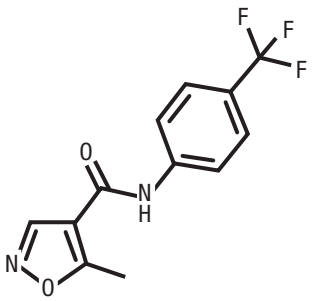
| | Negada | Justificación | Observación |
|---|---|---|---|
| 1 | **Teriflunamida** | Así mismo esta Sala considera que la molécula Teriflunamida no tiene derecho a protección de información no divulgada a la luz del decreto 2085 de 2002, por cuanto **corresponde a un metabolito de una molécula conocida en el mercado colombiano** como la Leflunomida. | Solicita protección 2 veces y se le niega dos veces. Leflunomida no ha tenido protección de datos. |
| 2 | **Gemigliptina** | No recomienda declarar el principio activo gemigliptina como nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, por cuanto **las modificaciones a la molécula base (sitagliptina) solo conduce a cambios farmacocinéticos** del producto. | Hay otras moléculas protegidas en el mismo grupo terapéutico. |
| 3 | **Naloxegol** | La Sala no la considera como tal, teniendo en cuenta que es una **modificación del principio activo naloxona con pegilación lo que modifica únicamente su farmacocinética.** | Naloxona no ha tenido protección. |
| 4 | **Ixazomib** | Ixazomib Citrato, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química por cuanto **se encuentra una similitud estrecha con principios activos inhibidores de proteasoma que conservan el mismo grupo farmacóforo** y las modificaciones efectuadas implican cambios fundamentalmente de tipo farmacocinético. | Después de 2 negaciones en diferentes años, se concede su protección en 2020. Esto hace que el grupo terapéutico completo de inhibidores del proteosoma haya sido protegido |
| 5 | **pomalidomida** | Aclara que si bien el principio activo pomalidomida no es un isómero de la lenalidomida, si **tiene una estructura análoga a la misma, es decir que comparten el mismo farmacóforo y mecanismo de acción**, por lo que se ratifica la recomendación de negar declarar la molécula pomalidomida como nueva entidad química. | Lenalidomida recibió protección de datos. |
| 6 | **Tenofovir alafenamida** | No recomienda declarar como nueva entidad química al principio activo Tenofovir alafenamida fumarato ya que según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 **no se considerará nueva entidad química modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética.** | Se niega protección 2 veces. En 2015 se aprueba una combinación que incluye tenofovir disoproxil fumarato. |

| | Negada | Justificación | Observación |
|---|---|---|---|
| 7 | **brexpiprazol** | Teniendo en cuenta que el principio activo brexpiprazol **corresponde a estructuras químicas bien conocidas y acorde a lo establecido en el literal b del Artículo 4** del Decreto 2085 de 2002 que trata de la protección a la que se refiere este Decreto, no aplica en los siguientes casos "Cuando la nueva entidad química cuyo registro sanitario se solicita es similar a otra que haya sido autorizada y comercializada en Colombia y haya expirado el período de protección del artículo tercero. | Similar aripiprazol protegido previamente protegido. |
| 8 | **darolutamida** | Así mismo, la Sala no recomienda la declaración de nueva entidad química al principio activo darolutamida a luz del Decreto 2085 de 2002 por la siguiente razón: El producto de la referencia corresponde a una estructura química con **modificaciones que no cambian la diana farmacológica de compuestos análogos aprobados con indicaciones similares** (apalutamida, enzalutamida y bicalutamida), ya que las diferencias están en la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y la interacción con el CPY, las cuales corresponden a cambios en la farmacocinética, como se establece en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002. Que referencia: no se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones. **Cabe señalar que las diferencias en la afinidad por el receptor se manifiestan en diferentes potencias y dosis lo que no lo hace nueva entidad química** a la luz del Decreto 2085 de 2002. | Enzalutamida tuvo protección de datos. |

### 3.3.1. Teriflunomida y Leflunomida

Ambos fármacos son inhibidores de síntesis de piridina, se conoce que uno de los mecanismos mediante los cuales generan esta actividad es la inhibición de la dehidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH) (Drugbank, 2021).

**Figura 32. Estructuras teriflunomida y leflunomida**

| Teriflunomida | Leflunomida |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Boschi et al. (2019).

A pesar de que la Figura 32 no señala específicamente un modelo farmacóforo, la similitud entre las moléculas salta a la vista, es claro que las estructuras son parecidas. Aun así, se aplican todos los criterios del método y se obtiene un valor de 0,8 el análisis de similitud molecular (Tabla 32).

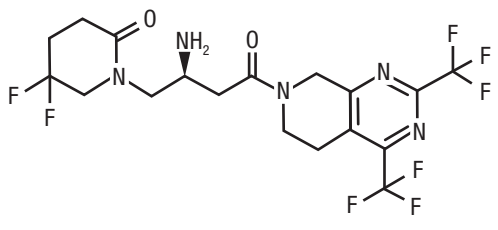
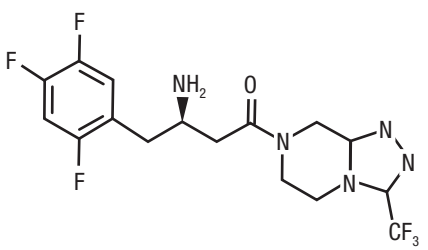
**Tabla 32. Resultado del análisis de similitud entre teriflunomida y leflunomida**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.3.2. Gemigliptina y Sitagliptina [T3]

Ambos fármacos tienen cómo mecanismo de acción la inhibición de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (Drugbank, 2021), sus estructuras se muestran en la Figura 33.

**Figura 33. Estructuras de gemigliptina y sitagliptina**

| Gemigliptina | Sitagliptina |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Xie et al. (2013).

El coeficiente de similitud estructural es de 0,9, lo que confirma que las moléculas son similares (Tabla 33).

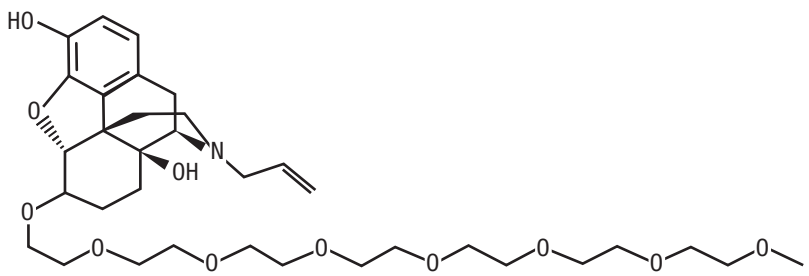
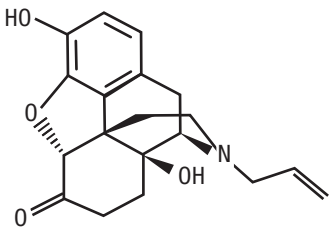
**Tabla 33. Resultado del análisis de similitud entre gemigliptina y sitagliptina**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.3.3. Naloxegol y naloxona

Son antagonistas de la unión de opioides al receptor opioide *Mu* (Drugbank, 2021). En la Figura 34 se muestran sus estructuras.

**Figura 34. Estructuras de naloxegol y naloxona**

| Naloxegol | Naloxona |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Leppert (2015).

Sus estructuras son idénticas salvo que naloxegol es un derivado PEGilado de la naloxona, el valor del coeficiente de similitud química es de 0,9 (Tabla 34).

**Tabla 34. Resultado del análisis de similitud entre naloxegol y naloxona**

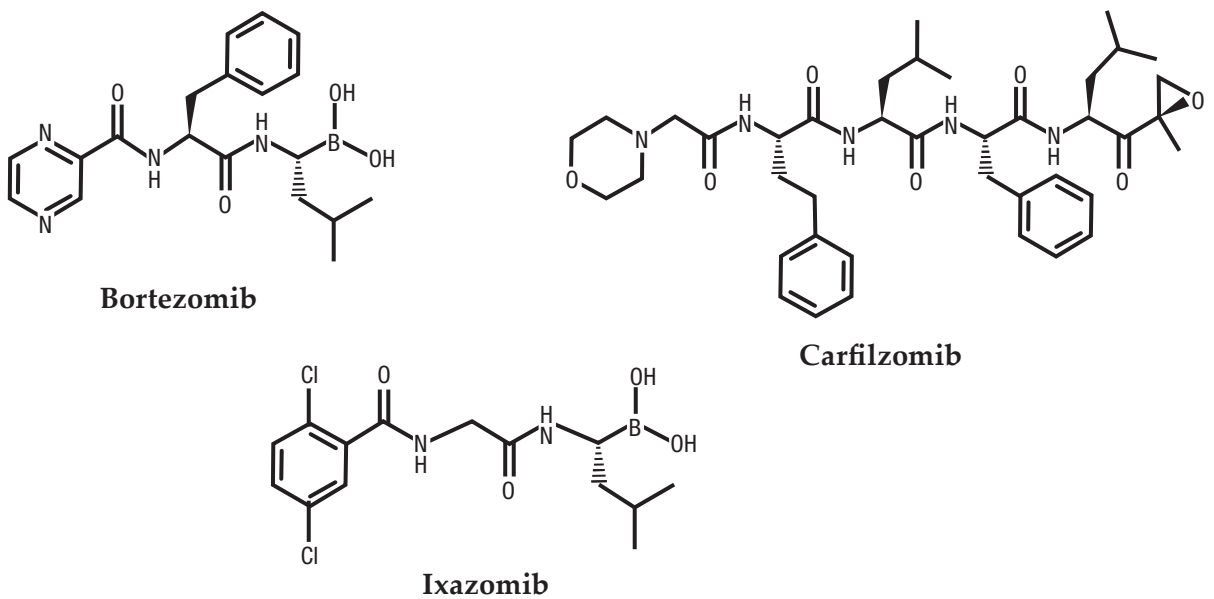
| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.3.4. Ixazomib, bortezomib y carfilzomib

Este trío de fármacos (Figura 35) conforma el grupo terapéutico de los inhibidores del proteosoma que fue analizado previamente. Ixazomib tiene el mismo

mecanismo de acción que bortezomib, inhibe de manera reversible la subunidad β5 del sitio catalítico como quimotripsina, lo que inhibe el proceso proteolítico, su estructura también es de tipo ácido dipeptidil borónico (Drugbank, 2021).

Carfilzomib cuenta con un motivo farmacóforo de epoxicetona que forma una unión, es irreversible y al igual que bortezomib e ixazomib inhibe la actividad del sitio catalítico cómo quimotripsina en la subunidad β5 principalmente (Jain *et al.,* 2011).




Fuente: Guedes et al. (2016).

**Figura 35. Estructura de inhibidores del proteasoma**

El análisis de similitud molecular evidencia que ixazomib se parece a bortezomib en un 70 % y a calfirlzomib en un 50 % (coeficientes = 0,7 y 0,5, respectivamente). Teniendo en cuenta los resultados, se considera que las moléculas son similares (Tabla 35).

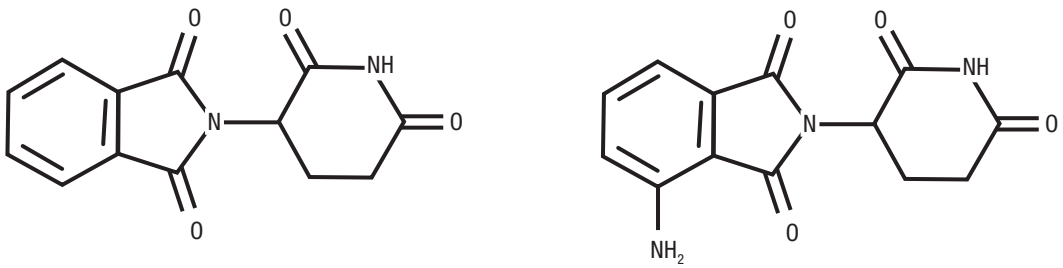
**Tabla 35. Resultado del análisis de similitud de ixazomib respecto a bortezomib y carfilzomib**

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Mecanismo acción** | ✓ | **Farmacóforo** | ✓ | **Similitud (%)** | ✓ | **Similares** |

### 3.3.5. Pomalidomida y lenalidomida

Pomalidomida y lenalidomida son medicamentos inmunomoduladores utilizados como antineoplásicos. Como mecanismo en común, se conoce que inhiben la proteína celebron así como la prostaglandina-endoperóxido sintasa 2 (Drugbank, 2021).

**Figura 36. Estructuras de lenalidomida y pomalidomida**




Fuente: Panga et al. (2018).

A pesar de que la Figura 36 no señala directamente el farmacóforo, la similitud entre las moléculas salta a la vista, es claro que las estructuras son parecidas y las modificaciones no son relevantes. Tras aplicar los pasos del método, se obtiene un valor de 0,8 en el análisis de similitud molecular.

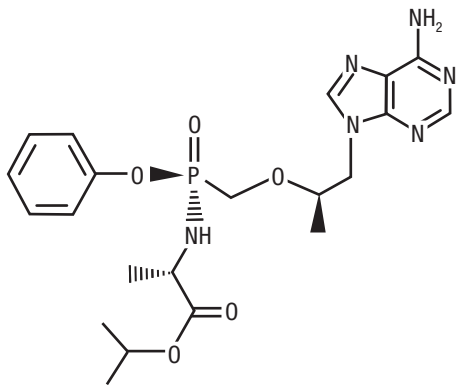
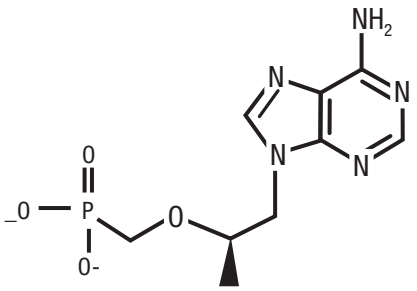
**Tabla 36. Resultado del análisis de similitud entre pomalidomida y lenalidomida**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.3.6. Tenofovir alafenamida y tenofovir

Tenofovir es un potente inhibidor de la transcriptasa reversa viral así como también lo es el tenofovir alafenamida, ya que en ambos medicamentos el metabolito activo es el tenofovir difosfato (Drugbank, 2021), la alafenamida no interviene en la actividad con el blanco terapéutico de manera que no hace parte del farmacóforo. En la Figura 37 se muestra la estructura de cada compuesto.

**Figura 37. Estructuras de tenofovir alafenamida y tenofovir**

| Tenofovir alafenamida | Tenofovir |
|---|---|
|  |  |

Fuente: Adaptado de Ogawa et al. (2017).

Tras el análisis de similitud molecular, se obtiene un coeficiente de 0,8, lo que sugiere alta similitud entre las moléculas. Los resultados del análisis completo se muestran en la Tabla 37.

**Tabla 37. Resultado del análisis de similitud entre tenofovir alafenamida y tenofovir**

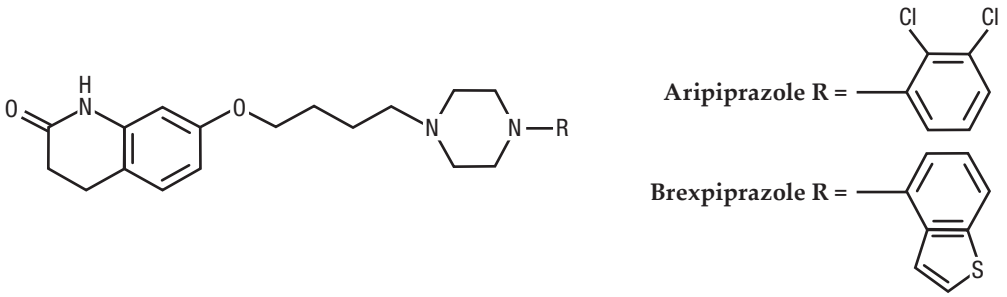
| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | ✓ | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### 3.3.7. Brexpiprazol y aripiprazol

A pesar de que en la razón de la negación de protección de brexpiprazol no se menciona particularmente el fármaco al cual se parece, sí se utiliza la excepción 4b del artículo cuarto del decreto como argumento; por esta razón, se compara esta molécula con aripiprazol, un fármaco del mismo grupo terapéutico que además recibió protección de datos en 2004 (Figura 38).

Ambos fármacos pertenecen al grupo de antipsicóticos de tercera generación y se les conoce como estabilizadores de dopamina, son agonistas parciales de receptores de dopamina $D_2$ (Chłoń-Rzepa *et al.*, 2016; Stępnicki *et al.*, 2018). Brexpiprazol es un análogo estructural cercano de aripiprazol (Zajdel *et al.*, 2014).

**Figura 38. Estructura de aripiprazol y brexpiprazol**




Fuente: Chłoń-Rzepa et al. (2016).

El coeficiente de similitud estructural arroja un valor de 0,8. Los resultados de la aplicación del método se consignan en la Tabla 38.

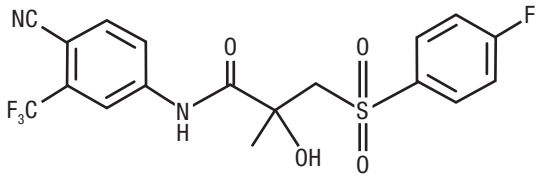
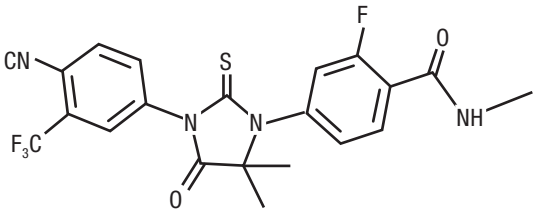
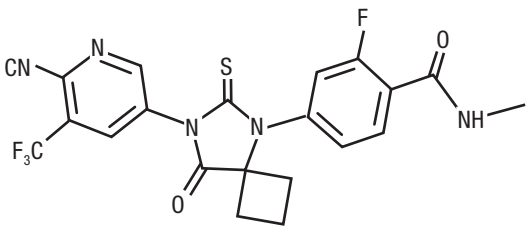
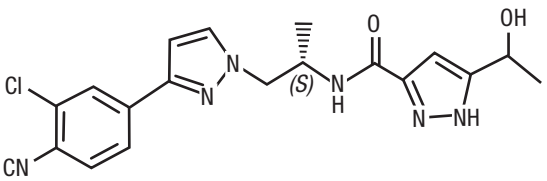
**Tabla 38. Resultado del análisis de similitud entre aripiprazol y brexpiprazol**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

### *3.3.8 Darolutamida, apalutamida, enzalutamida y bicalutamida*

Todos estos fármacos son antagonistas no esteroidales del receptor de andrógenos utilizados en el cáncer de próstata. Bicalutamida es de primera generación, sin embargo, se evidenció que tras un periodo de tratamiento surgen resistencias y esto llevó al desarrollo de antagonistas de segunda generación como enzalutamida y apalutamida, pero, de igual manera, han surgido nuevas resistencias que han llevado a la búsqueda de nuevos antagonistas de segunda generación como darolutamida. En la Figura 39, se muestran las estructuras de las moléculas (Yu *et al.*, 2019).

**Figura 39. Estructuras de los antagonistas del receptor de andrógenos**

| Bicalutamida | Enzalutamida |
|---|---|
|  |  |
| **Apalutamida** | **Darolutamida** |
|  |  |

Fuente: Yu et al. (2019).

Los farmacóforos no se encontraron claramente señalados; el análisis de similitud arroja valores superiores al punto de corte (Tabla 39). Los resultados de la aplicación del método se muestran en la Tabla 40.

**Tabla 39. Coeficiente de similitud entre darolutamida, apalutamida, enzalutamida y bicalutamida**

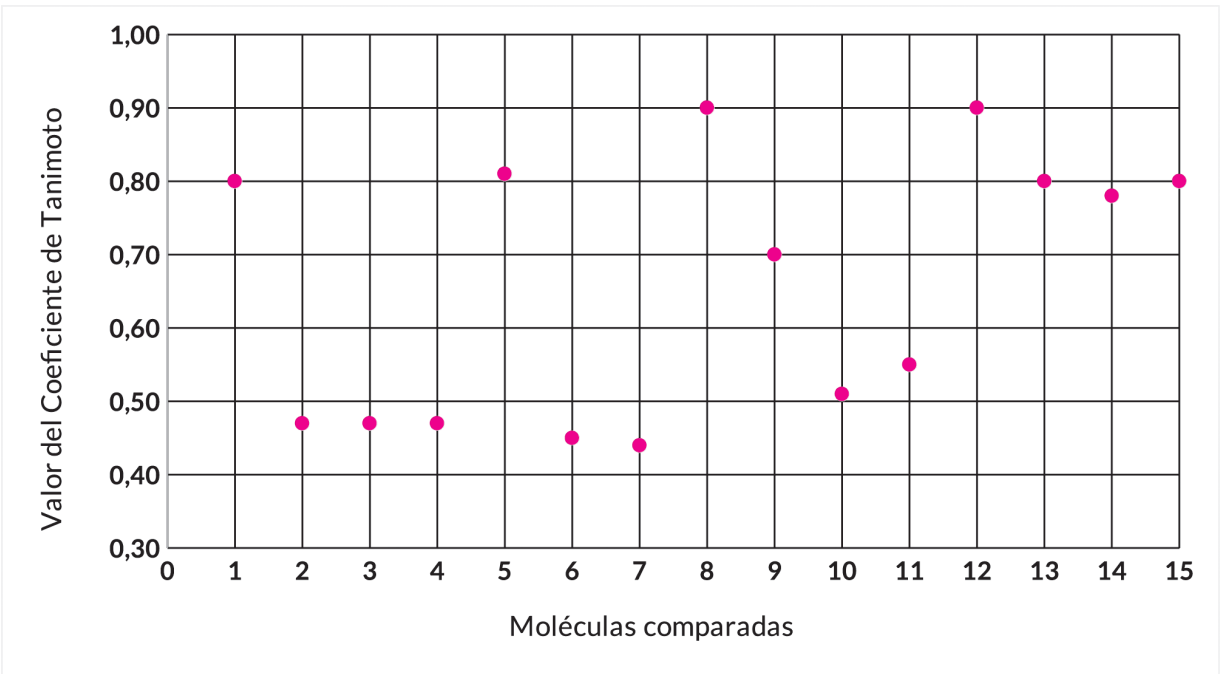
| | DAROLUTAMIDA | ENZALUTAMIDA | APALUTAMIDA | BICALUTAMIDA |
|---|---|---|---|---|
| **DAROLUTAMIDA** | 1.0 | 0.4 | 0.5 | 0.5 |
| **ENZALUTAMIDA** | 0.5 | 1.0 | 0.8 | 0.5 |
| **APALUTAMIDA** | 0.5 | 0.8 | 1.0 | 0.4 |
| **BICALUTAMIDA** | 0.5 | 0.5 | 0.4 | 1.0 |

**Tabla 40. Resultado del análisis de similitud de darolutamida con apalutamida, enzalutamida y bicalutamida**

| Mecanismo acción | ✓ | Farmacóforo | -- | Similitud (%) | ✓ | Similares |
|---|---|---|---|---|---|---|

Tras aplicar el método a los principios activos cuya solicitud de protección de datos fue negada, se logra evidenciar que, efectivamente, estos son similares a otros ya conocidos, lo que permite validar la utilidad del método propuesto. Adicionalmente, el análisis de similitud estructural siempre resultó dentro de los valores relacionados con semejanza estructural (≥0,4) (Figura 40), lo que respalda el uso de esta herramienta en la evaluación de similitud.

**Figura 40. Coeficiente de similitud entre moléculas cuya protección de datos fue negada**




*Moléculas comparadas:* 1. Brexpiprazol – Aripiprazol; 2. Darolutamida – Enzalutamida; 3. Darolutamida – Apalutamida; 4. Darolutamida – Bicalutamida; 5. Enzalutamida – Apalutamida; 6. Enzalutamida – Bicalutamida; 7. Apalutamida – Bicalutamida; 8. Gemigliptina – Sitagliptina; 9. Ixazomib – Bortezomib; 10. Ixazomib – Carflizomib; 11. Bortezomib – Carflizomib; 12. Naloxegol – Naloxona; 13. Pomalidomida – Lenalidomida; 14.Tenofovir alafenamida – Tenofovir; 15. Teriflunamida – Leflunomida.

Los motivos por los cuales se negó la protección de datos incluyen similitud no solo con principios activos previamente protegidos, también con moléculas no protegidas, pero conocidas, además, reiterativamente se encuentra como argumento de la negación que los cambios en las nuevas moléculas no alteran o modifican el farmacóforo, que las modificaciones solo alteran aspectos farma-

cocinéticos y que no se modifica el mecanismo de acción o blanco terapéutico, tras la aplicación del método en esta sección, se confirma que los fármacos son similares.

Estos hallazgos llevan a pensar que en los casos en los que se realizó el análisis de similitud, se utilizaron argumentos muy similares (o iguales) a los que se establecieron en el método aquí expuesto, sin embargo, el hecho de que algunas veces se niegue la exclusividad y otras veces se apruebe bajo estos argumentos puede ser indicador de que no existe un método concreto para la evaluación de similitud entre principios activos y que sea aplicable a todas las solicitudes por parte de la institución encargada, lo que resulta en decisiones dependientes del evaluador de turno más que de un conjunto de criterios claros. Esto no sería extraño teniendo en cuenta que no se definió "similar" en el marco del decreto y, como se mencionó previamente, no es una tarea sencilla. Maggiora *et al.* (2014) señalan que no existe una manera general de establecer la similitud entre moléculas, de hecho, estas evaluaciones pueden "caer en una zona gris", ya que la percepción de similitud puede alterarse, está vinculada a criterios subjetivos y a la experiencia que tenga el evaluador. De manera que es indispensable contar con un procedimiento preciso para tomar decisiones comparables y equitativas frente a todas las solicitudes, los resultados de aplicación del método desarrollado confirman que es útil y evita pasar por alto principios activos similares a otros conocidos.

Finalmente, otra de las incongruencias encontradas en el análisis de negación de protección de datos dada la similitud entre principios activos se relaciona con el siguiente argumento:

> *Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no recomienda declarar el principio activo hormona paratiroidea (adnr) como nueva entidad química ya que si bien es un producto recombinante es un análogo de un producto natural. (Acta 03 de 2018)*

Es claro que moléculas naturales y conocidas no deben recibir protección de datos o exclusividad en el mercado, sin embargo, al comienzo de esta sección se evidencia que en el grupo terapéutico A16AX ("Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo") se encuentra protegida la sapropterina o tetrahidrobiopterina (BH4), un cofactor natural esencial que se biosintetiza y regenera en el organismo (Martínez-Pardo, 2012) y por lo tanto no debió ser objeto de protección por el Decreto 2085 de 2002.

## 3.4. Conclusiones

Se encontraron 16 moléculas de síntesis que no debieron ser parte del grupo de medicamentos protegidos, siguiendo la instrucción de la excepción del artículo cuarto inciso b del decreto 2085. De las 16 moléculas que no debieron recibir protección de datos, 15 pertenecen al periodo 2012-2019 y solo 1 es de 2011.

En ocasiones el Invima negó la protección de datos con motivo de similitud, incluso con principios activos no protegidos, pero conocidos en el mercado; los argumentos expuestos en las actas de la institución son semejantes o iguales a los que se expresan en el método propuesto. Tras la aplicación del método de identificación de similitud a estas moléculas, se concluye que efectivamente son similares.

El hecho de que algunas veces se otorgue y otras veces se niegue la protección de principios activos similares a otros ya conocidos evidencia incongruencias por parte del Invima. Estas incongruencias llevan a pensar que no existe un método claro para la aplicación del decreto, particularmente para la excepción 4b del artículo cuarto, lo que hace que la aprobación o negación de la protección esté sujeta principalmente al criterio del evaluador; por ello, el método aquí propuesto puede ser de utilidad y se sugiere sea replicado por la entidad siempre que se evalúe la similitud entre entidades químicas. De esta manera, se contribuye a la correcta aplicación del decreto y se evita la concesión equívoca de

protecciones que a la larga representan dificultades en el acceso y costos sobre el sistema de salud.

Hay varios casos en los que se ha otorgado protección a principios activos similares a otros ya conocidos y/o protegidos, incluso a grupos terapéuticos completos y a moléculas con modificaciones poco relevantes, lo que puede asemejarse al fenómeno de *evergreening* en el campo de la protección de datos.

# 4. Análisis del concepto de *esfuerzo considerable*[3]

En el entendido de que la protección a los datos de prueba con exclusividad se considera una categoría sui géneris de protección a la propiedad intelectual, por cuanto no se fundamenta en un reconocimiento a la innovación, sino a los esfuerzos o inversiones para generar la información que las autoridades sanitarias exigen para aprobar su comercialización, la valoración de la magnitud de esa inversión es, o debiera ser, pieza clave en el trámite administrativo que concede esta modalidad de protección.

Para este estudio se hizo una revisión documental mediante una búsqueda sistemática de documentos legales y académicos sobre este tema específico. Se encontró que Estados Unidos de América fue el primer país en introducir un periodo de exclusividad como protección a los datos de prueba. Esto sucedió en 1984, mediante el Hatch-Waxman Act, cuyo carácter transaccional ha sido ampliamente discutido en la literatura. Esta ley, conocida como "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act", tenía como objetivo fundamental la reducción de precios mediante la creación de incentivos a la competencia, es decir, al ingreso de genéricos. Sin duda, incorporó a la normatividad una serie de medidas que hicieron más expedito el ingreso de los productos competidores, pero en compensación introdujo medidas como la extensión de la duración de las patentes y la protección a los datos de prueba con exclusividad. Esta fue la misma ley que condicionó la intercambiabilidad entre pioneros y genéricos mediante las pruebas de bioequivalencia.

La protección de datos de prueba en ese país fue originalmente concebida solo para nuevas entidades químicas, por un periodo de 5 años. Hoy incluye 7

3 IFARMA realizó un análisis de la aplicación de este concepto para Abbott-Lafrancol el año anterior. Consignamos en este documento los elementos más relevantes.

años para medicamentos huérfanos, 5 años más para nuevos antibióticos (bajo ciertas condiciones), 6 meses adicionales para formulaciones pediátricas y un periodo de 180 días para el primer genérico que ingrese al mercado, y 180 días para aquellos casos en los que este ingreso haya sido el resultado de una oposición exitosa a una patente. La nueva versión del Tratado de Libre Comercio de América del Norte (TLCAN) contempla la extensión a 12 años para biológicos.

Los Estados Unidos y la gran industria farmacéutica americana presionaron duramente la inclusión de la exclusividad para los datos de prueba en los ADPIC, pero, en la negociación que desembocó en la creación de la Organización Mundial del Comercio (OMC), no lo consiguieron, debido a la oposición de un número importante de países en desarrollo. Sin embargo, los Estados Unidos y la gran industria han impulsado la incorporación de la exclusividad de datos de prueba en las legislaciones nacionales por diferentes vías. La primera consiste en las negociaciones comerciales bilaterales y los tratados de libre comercio que han suscrito con otros países;[4] la segunda, mediante la inclusión en la "priority watch list" del Informe 301 del United State Trade Representative (USTR, el Representante Comercial de los Estados Unidos) de los países que no incluyen esta modalidad de protección en su regulación; y la tercera, la denuncia de los países ante el órgano de solución de controversias de la OMC. Esta última situación la vivió Argentina, que en 2002 fue llevada formalmente a una disputa ante esta instancia por no respetar el artículo 39 numeral 3 de los ADPIC. La disputa terminó en un acuerdo entre las partes en el que cada país conservaba su interpretación con la salvedad de que, si en algún momento la interpretación de los Estados Unidos era internacionalmente aceptada, Argentina revisaría sus normas. Hasta la fecha eso no ha sucedido.

De otro lado, debe destacarse que la protección de datos de prueba no se aplica de la misma manera ni con la misma duración ni con los mismos requi-

4 Algunos ejemplos son el Tratado de Libre Comercio de América del Norte (Nafta); el Tratado de Libre Comercio entre Estados Unidos, Centroamérica y la República Dominicana (Cafta-RD), y los tratados de Estados Unidos con Perú, Colombia, Australia, Marruecos, Bahrein, Singapur y Jordania.

sitos en los países de la OMC. Aunque en la Unión Europea hay uniformidad, en las Américas, por ejemplo, de 20 países analizados por International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA), solamente 14 otorgaban exclusividad en un rango entre 5 y 12 años, con la excepción de Guatemala, en donde se otorgaron protecciones por 15 años, las cuales no fueron eliminadas dos años más tarde, cuando esta norma fue derogada. En Canadá se conceden 8 años de exclusividad que pueden extenderse 6 meses más, si se presentan datos de seguridad y eficacia para formulaciones pediátricas del producto protegido.

Hay que señalar, además, que la exclusividad como forma de protección a los datos de prueba ha tenido muchos elementos de tipo político. En el caso latinoamericano, se debe destacar lo sucedido en México y en Chile. En el primero, aunque desde el TLCAN la exclusividad estuvo contemplada, y aunque Estados Unidos y Canadá la aplicaban juiciosamente, en México no se concretó en una norma y no se concedieron exclusividades. Hoy la nueva versión del TLCAN contempla la extensión a 12 años para biológicos, pero no se tiene noticia de que, hasta hoy, haya sido aplicada. En Chile, aunque el TLC fue aprobado en el 2003 e incluye la protección de datos con exclusividad, fue solamente hasta el año 2010 que se produjeron las normas requeridas y se concedieron las primeras protecciones con exclusividad. El caso colombiano también ha estado lleno de elementos de tipo político como se ha reseñado repetidamente.

Revisando caso a caso se encuentra que, en los Estados Unidos no aparece ninguna mención al esfuerzo considerable. La FDA otorga protección a las NEQ (y a los medicamentos huérfanos y en otros casos, como se mencionó antes) como una consecuencia de la presentación de los estudios clínicos. Tiene sentido, pues la mención del esfuerzo considerable aparece internacionalmente con los ADPIC y la protección en ese país es varios años más antigua. Sin embargo, al examinar la normativa de Australia, de Canadá y de la Unión Europea no se encuentra una norma o directiva que haga referencia a la forma en que se evalúa el carácter

considerable de la inversión en la obtención de los datos. Ocurre lo mismo en la revisión de los países latinoamericanos que tienen protección con exclusividad para los datos cuya obtención haya significado un esfuerzo considerable.

En la revisión de la normativa a nivel mundial relacionada con la protección de datos de prueba publicada por la IFPMA se encontró que, de los 44 casos estudiados, 16 países incluyen como requisito para el otorgamiento de la protección de datos de prueba que su obtención haya significado un "esfuerzo considerable", pero en ningún caso especifica la definición o con qué criterios será evaluado, contrario a lo que ocurre, por ejemplo, con el concepto de "nueva entidad química". Esta situación ha dado lugar a diversas interpretaciones sobre si la especie de esfuerzo al que la norma hace alusión es un esfuerzo técnico, económico o científico; así como sobre las condiciones que tal esfuerzo debería reunir para ser valorado como "considerable".

Para la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo (UNCTAD, por sus siglas en inglés), el esfuerzo debe ser entendido de una manera más amplia al manifestar: *"Reasonable understanding would be that the 'effort' involved should not only be significant in economic terms but also from a technical and scientific point of view, including experimental activities"* (UNCTAD-ICTSD, 2005, p. 531). En opinión de Carlos Correa, una de las autoridades mundiales en temas de propiedad intelectual y salud pública, "quienes propusieron esta fórmula tuvieron como objetivo proteger la inversión realizada para obtener los datos de prueba, es decir, que el esfuerzo requerido por la norma sería de contenido económico" (Correa, 2002, p. 37).

Seuba (2010) introduce la discusión de si esta demostración incorpora alguna consideración sobre la cuantía de la inversión, sin encontrar ningún caso. Menciona sí que en España y en la Unión Europea se usa esta información para la fijación de precios, al parecer de reembolso. No como criterio para la protección de datos de prueba. En una propuesta de legislación "modelo", el autor propone

una protección variable según la cuantía del esfuerzo, partiendo de la cifra de USD 800 millones:

- Más de 800 millones..... 5 años
- Entre 600 y 800..... 4 años
- Entre 400 y 600..... 3 años
- Entre 200 y 400 .....2 años
- Entre 50 y 200 ..... 1 año
- Menos de 50 ..... No protección.

Seuba y Genovesi (2013) han planteado una serie de cuestiones, propias de la relativa novedad y carácter sui géneris de este tipo de protección, para delimitar la expresión *esfuerzo considerable* objetivamente:

1. Determinar cuál es la cuantía de la inversión que se entiende como considerable.
2. Decidir si la inversión se tiene que haber realizado en la jurisdicción que concede la protección o, en cambio, se acepta conceder exclusividad por más que no se haya realizado inversión en el país.
3. Definir qué medios de prueba debe aportar el titular de los datos para certificar que realmente se ha realizado la inversión.

Hay que anotar que en ninguno de los casos revisados existe alguna referencia a que la inversión haya sido realizada en el país.

En el derecho de propiedad intelectual, se adopta una protección a nivel local con base en los criterios que cada país determine según sus intereses, el valor de la innovación, las capacidades intelectuales, el tamaño y capacidad de la industria, junto con la capacidad de pago de la población para adquirir los pro-

ductos. Teniendo en cuenta lo anterior, se esperaría que el reconocimiento de la inversión económica o el "esfuerzo considerable" que soporta el otorgamiento de la protección a los datos de prueba tuviera una base territorial, es decir, que la inversión económica o que el esfuerzo considerable se hubiese hecho en el país, tal y como ocurre con la definición del concepto de *nueva entidad química.* En este último caso, se aplica la territorialidad en la evaluación de este criterio, pues se asume que el fármaco es nuevo en el país porque no se ha comercializado previamente en su territorio, aun cuando la molécula puede ser muy antigua y que la indicación que se está registrando corresponda a un segundo uso. Esta situación ya se ha presentado en Colombia, con el caso de la dapoxetina, un medicamento que había entrado al mercado americano en la década de los 90 como antidepresivo, pero que nunca fue comercializado en Colombia para esa indicación, pero que en la primera década de los años 2000 obtuvo protección de datos de prueba cuando fue registrado para el tratamiento de la eyaculación precoz (IFARMA, 2012).

En el caso colombiano esta práctica responde a lo dispuesto por la Circular Externa DG 005, 03 del 15 de enero de 2003 de Invima, la cual permite que el esfuerzo considerable se pueda demostrar con prueba sumaria. Sin embargo, no debe descartarse que esta práctica sea el resultado de un vacío legal sobre el concepto bajo análisis, particularmente en sus características y sus requerimientos. Los ADPIC y la norma comunitaria, Decisión 486 de 2000, artículo 266[5] (Comisión de la Comunidad Andina, 2000), se limitan a señalar como requisito de la protección que la elaboración de los datos de prueba suponga un esfuerzo considerable, pero no lo califican ni lo condicionan al cumplimiento de elementos adicionales. En Colombia, en los primeros años de aplicación del Decreto 2085,

5 El artículo 266 de la Decisión 486 de 2000 dispone, casi al unísono con los ADPIC: "*Los Países Miembros, cuando exijan, como condición para aprobar la comercialización de productos farmacéuticos* o de productos químicos agrícolas *que utilizan nuevas entidades químicas, la presentación de datos de pruebas u otros no divulgados cuya elaboración suponga un esfuerzo considerable, protegerán esos datos contra todo uso comercial desleal*. Además, *los Países Miembros protegerán esos datos contra toda divulgación, excepto cuando sea necesario para proteger al público, o salvo que se adopten medidas para garantizar la protección de los datos, contra todo uso comercial desleal.* Los Países Miembros podrán tomar las medidas para garantizar la protección consagrada en este artículo".

la prueba del esfuerzo considerable se reducía a una declaración jurada. Para el año 2010, la declaración jurada fue suprimida, en parte porque se generalizó la costumbre de entregar un formato según el cual todos los estudios clínicos presentados para el registro de un producto nuevo tenían el mismo valor, algo totalmente imposible, pero también por cuanto la Constitución de 1991 obliga a las instituciones a aplicar el principio de buena fe, con lo que las declaraciones juradas han caído en desuso.

Como consecuencia de las presiones de organizaciones de la sociedad civil y reclamos del gremio de la industria local, se generó en el Invima una tendencia hacia una revisión de la prueba del esfuerzo considerable. Esta intención generó en el año 2011 serias preocupaciones a la industria de los Estados Unidos que desembocó en una petición al USTR para que Colombia fuera sometida a presiones por su intención de modificar la forma de comprobar el esfuerzo considerable.

En la revisión adelantada en este estudio se evidenció que algunos países precisan que la demostración del esfuerzo considerable debe hacerse presentando la documentación que lo respalde. No obstante, no se encontró norma alguna que se refiera a la cuantía de la inversión en términos monetarios. La mayoría de países especifican la necesidad de presentar los estudios clínicos que respaldan la solicitud de registro (evaluación de seguridad y eficacia) y que hayan sido realizados por el solicitante.

Con el ánimo de establecer, de primera mano, la forma en que hoy se evalúa el esfuerzo considerable, se presentó al Invima en noviembre de 2019, un derecho de petición con esa pregunta específica. La respuesta se extendió algún tiempo, pues fue derivada a la Comisión Revisora y fue remitida bajo la forma de un apartado del Acta 05 de 2020 (abril), que a la letra dice:

1. ¿Cuál es la definición legal del concepto de *esfuerzo considerable*?

"El esfuerzo considerable es un concepto que, en materia de protección de datos de prueba, no se encuentra definido formalmente en un texto legal. Es una consideración en tiempo, capacidad operaria y recursos financieros que invierte el titular" (Concepto 17076532 de 19 de Julio de 2017 emitido por la Oficina Asesora Jurídica del Invima).

2. ¿Cuáles son las pruebas solicitadas (información, documentos, entre otros) que el solicitante debe entregar al Invima como soporte para demostrar que la obtención de la información no divulgada ha significado un esfuerzo considerable?

3. ¿Cuál es el procedimiento/metodología y criterios establecidos para la evaluación de que el solicitante ha realizado un esfuerzo considerable?

Frente a las preguntas 2 y 3, la Sala considera:

> *El soporte para demostrar el esfuerzo considerable está dado por la información aportada por el interesado, sobre la cual un grupo de expertos hace una evaluación integral en el contexto de la condición de salud, cantidad y tiempo de investigación, las características de la tecnología e innovación aportada a la luz del estado del arte, para hacer un juicio del esfuerzo científico, recursos humanos y materiales invertidos para generar dicha información.*

Se concluye que la aplicación del concepto de *esfuerzo considerable* ha desempeñado un papel de muy pobre relevancia. Nunca ha sido motivo de rechazo a una solicitud y nunca ha sido objeto de una reglamentación que establezca parámetros bajo los cuales pueda ser evaluado. La postura del Invima se ha decantado por asumir que, la sola entrega de los resultados de estudios clínicos de seguridad y eficacia, implica un esfuerzo, que siempre se calificará como considerable.

# Parte II. Análisis del impacto económico del Decreto 2085 de 2002

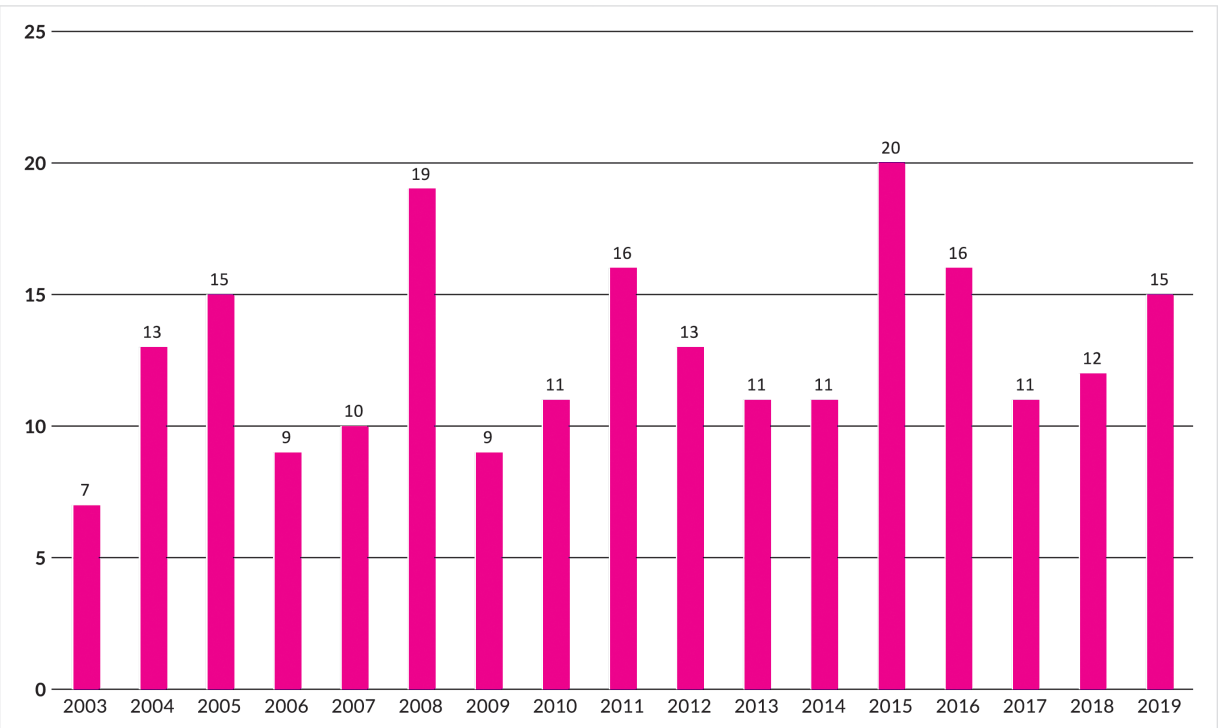
## 5. Descripción de los productos protegidos entre los años 2012-2019

Antes de comenzar el análisis, es necesario delimitar el grupo de productos que se incluyen en este trabajo. Por razones de acceso a la información, se tomó como referencia lo sucedido en relación con el Decreto 2085 y el mercado de medicamentos entre los años 2012 a 2019. Se incluyeron productos farmacéuticos cuya protección de datos estaba vigente en 2012, pero también aquellos para los que, vencida la protección, no enfrentan aún competencia en el mercado. No se incluyó en el estudio el año 2020 debido a la escasa disponibilidad y coherencia, hasta el momento, de la información provista por las distintas fuentes utilizadas para el estudio, especialmente el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed) y el Invima. Estas mismas son las fuentes de la mayoría de los cuadros y gráficas que se presentan a continuación, a las cuales se agrega la sistematización de datos realizada por la empresa Medinformática y la búsqueda de fuentes específicas para análisis puntuales. Toda la información recolectada se procesó en bases de datos y cuadros maestros, construidos por el

equipo de investigación para el estudio. En el anexo 2 se incluyen los detalles metodológicos iniciales del estudio, así como la mención sobre las limitaciones presentadas para los análisis y sus alcances.

El otorgamiento de protección de datos de prueba desde la implementación del Decreto 2085 (Gráfico 2) muestra un total de 218 nuevas entidades químicas (NEQ) protegidas en el periodo que incluyen tanto principios activos como combinaciones. El comportamiento oscila por año, con una variación desde 7, mínima cantidad aprobada en 2003, hasta 20 en el año de máximo otorgamiento (2015). El segundo pico tuvo lugar en 2008, con 19 moléculas protegidas.

**Gráfico 2. Número de NEQ protegidas por año, 2003-2019**



La Tabla 41 resume los datos sobre la aplicación del Decreto 2085 durante el periodo de estudio. Desde el momento en que entró en vigor (2003) hasta el año 2019, se ha otorgado protección de datos por parte del Invima a un total de 218 NEQ, que incluyen tanto principios activos como combinaciones. De estas, 109 fueron otorgadas entre 2012 y 2019 y 174 estuvieron vigentes durante este periodo, tomando en consideración las NEQ que venían aprobadas desde antes del 2012 sin que hubiera vencido aún su protección.

**Tabla 41. Cuadro general productos con protección de datos en el periodo 2012-2019***

| Ítem | Cantidad |
|---|---|
| Nuevas entidades químicas (NEQ) con protección de datos de prueba desde la vigencia del decreto 2085 (2003) hasta 2019 | 218 NEQ = 55 Biológicos, 163 Síntesis química |
| NEQ con protección vigente durante el periodo 2012-2019 | 174 |
| Solicitudes de protección otorgadas entre 2012 y 2019 | 109 |
| Solicitudes de protección negadas entre 2012 y 2019 | 82 |
| Protecciones vencidas (2006-2019) | 145 |
| Protecciones vencidas entre 2012 y 2019 | 101 |
| NEQ para las cuales existe competencia a diciembre de 2019 | 37 |

* Incluye aquellas que fueron concedidas desde el año 2007.

Los análisis que se efectuaron en este estudio se hicieron sobre las 109 protecciones otorgadas entre 2012 y 2019, pero, en algunos casos, sobre las 174 que estuvieron vigentes en algún momento durante este mismo lapso. Cuando fue necesario, el análisis se extendió sobre las 218 protegidas en total. En cada caso se establece la aclaración sobre la base utilizada como referencia.

El país de origen de las empresas a las que se les otorgó protección de datos, que se observa en la Tabla 42, corresponde en notable mayoría a Estados Unidos, seguido de lejos por Suiza, Alemania, Reino Unido y Japón. En el periodo 2012-2019, aparecen 2 casos en que el solicitante es una empresa colombiana. No obstante, se trata de importadores de productos fabricados por laboratorios con sede en Estados Unidos y España, ninguno de producción local.

**Tabla 42. País de origen de los laboratorios titulares de exclusividad otorgadas durante 2012-2019**

| PAÍS | PROTECCIONES OTORGADAS | % |
|---|---|---|
| EE. UU. | 43 | 40,4 |
| SUIZA | 18 | 16,5 |
| ALEMANIA | 12 | 11,0 |
| REINO UNIDO | 12 | 11,0 |
| JAPÓN | 9 | 8,3 |
| ARGENTINA | 3 | 2,8 |
| AUSTRIA | 2 | 1,8 |
| COLOMBIA | 2 | 1,8 |
| DINAMARCA | 2 | 1,8 |
| FRANCIA | 2 | 1,8 |
| ESPAÑA | 1 | 0,9 |
| ITALIA | 1 | 0,9 |
| MÉXICO | 1 | 0,9 |
| TOTAL | 109 | 100,0 |

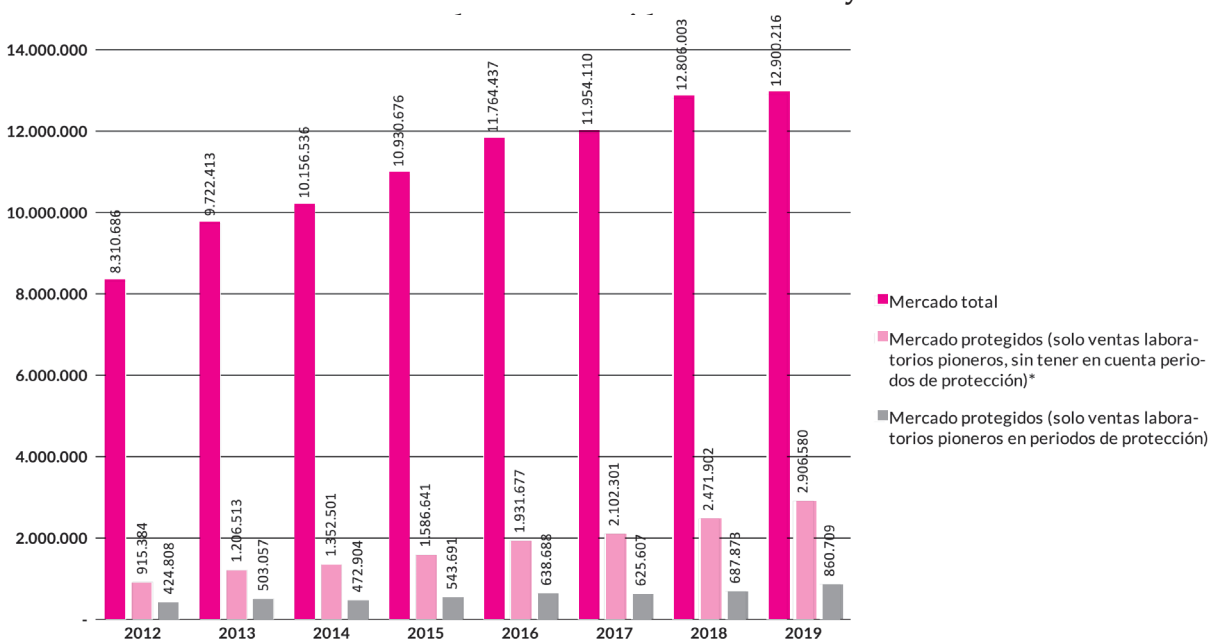
Cuando se analiza el país de origen de los titulares de las protecciones de datos *vigentes* en algún momento durante el periodo 2012-2019, se mantiene, en términos generales, el orden de los países, con excepción del ascenso de Reino Unido por encima de Alemania, y el de Francia, que se ubica sobre Colombia (Tabla 43). Adicionalmente, aparece un producto de origen sueco. Aunque el número de titulares de protección de datos del país aumenta, se mantiene la característica de que los productos son fabricados en el extranjero.

De acuerdo con los registros del Sismed, el valor del mercado de los productos protegidos alcanza una cifra de 2,9 billones de pesos en el año 2019 (Gráfico 3).

**Tabla 43. País de origen de los laboratorios titulares de exclusividad vigentes durante 2012-2019**

| PAÍS | PROTECCIONES VIGENTES | % |
|---|---|---|
| EE. UU. | 79 | 45,4 |
| SUIZA | 28 | 16,1 |
| REINO UNIDO | 20 | 11,5 |
| ALEMANIA | 15 | 8,6 |
| JAPÓN | 9 | 5,2 |
| ARGENTINA | 5 | 2,9 |
| FRANCIA | 5 | 2,9 |
| COLOMBIA | 4 | 2,3 |
| AUSTRIA | 2 | 1,1 |
| DINAMARCA | 2 | 1,1 |
| ESPAÑA | 2 | 1,1 |
| ITALIA | 1 | 0,6 |
| MÉXICO | 1 | 0,6 |
| SUECIA | 1 | 0,6 |
| TOTAL | 174 | 100,0 |

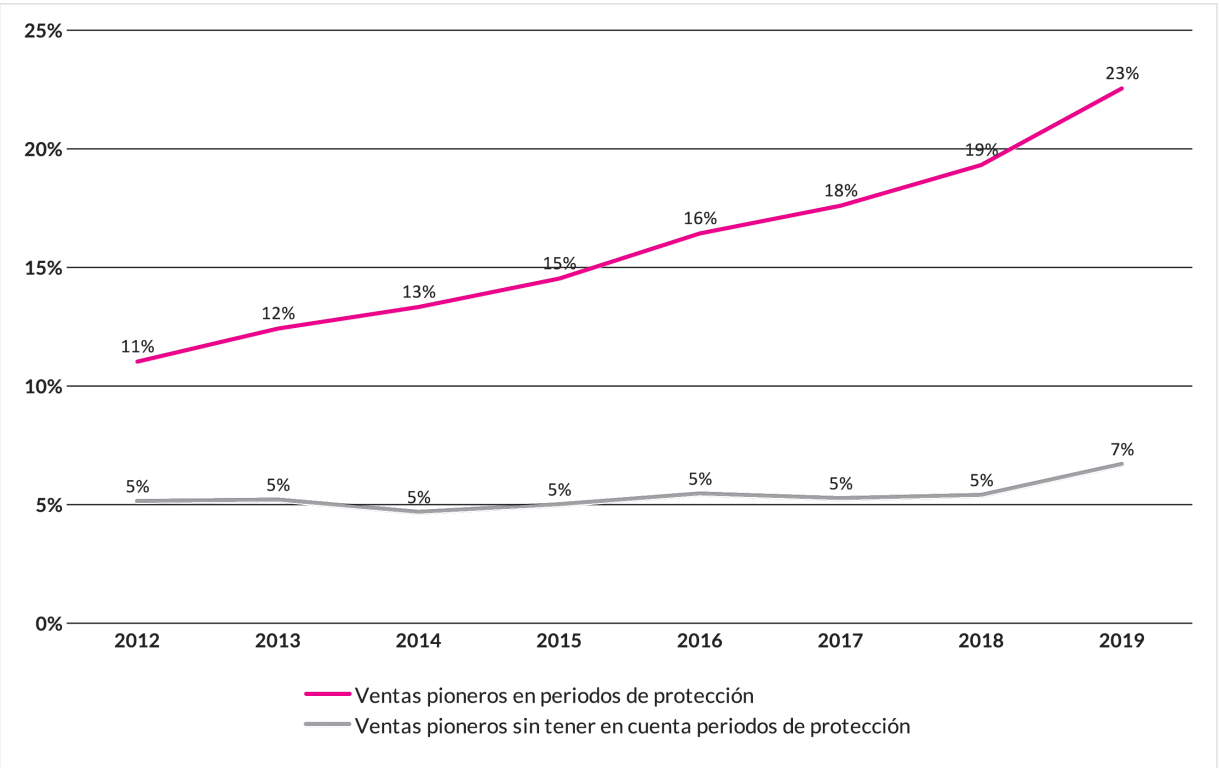
**Gráfico 3. Valor del mercado total de medicamentos y del mercado de**




* Se toman las ventas de todas las NEQ con protecciones desde el inicio de la aplicación del Decreto 2085.

Cuando se analizan estos datos como porcentaje del mercado total en valores, las ventas de los productos protegidos representan 5,3 %, en promedio, durante el periodo de vigencia de la protección de datos; sin embargo, como se aprecia en el Gráfico 4, la participación de los protegidos crece a más del 20 % cuando se consideran las ventas de los productos más allá del periodo de protección, lo que muestra que los pioneros refuerzan su posición en el mercado una vez vence la protección.

**Gráfico 4. Valor de mercado de productos protegidos como porcentaje del valor del mercado total 2012-2019**




Por su parte, el valor de los productos que tuvieron protección durante el periodo de estudio, como porcentaje del mercado de productos No-PBS-UPC (antes No-POS), pasó de ser el 20 % al 36 % (Gráfico 5), lo cual implica una participación creciente en el gasto farmacéutico del sistema de salud.

Otro aspecto de interés para el estudio consiste en establecer la proporción de los medicamentos protegidos según su origen (biológico o síntesis química) en el periodo de análisis. La Tabla 44 muestra que una cuarta parte del total de

**Gráfico 5. Valor del mercado de productos protegidos como porcentaje del valor del mercado de productos No-PBS-UPC***

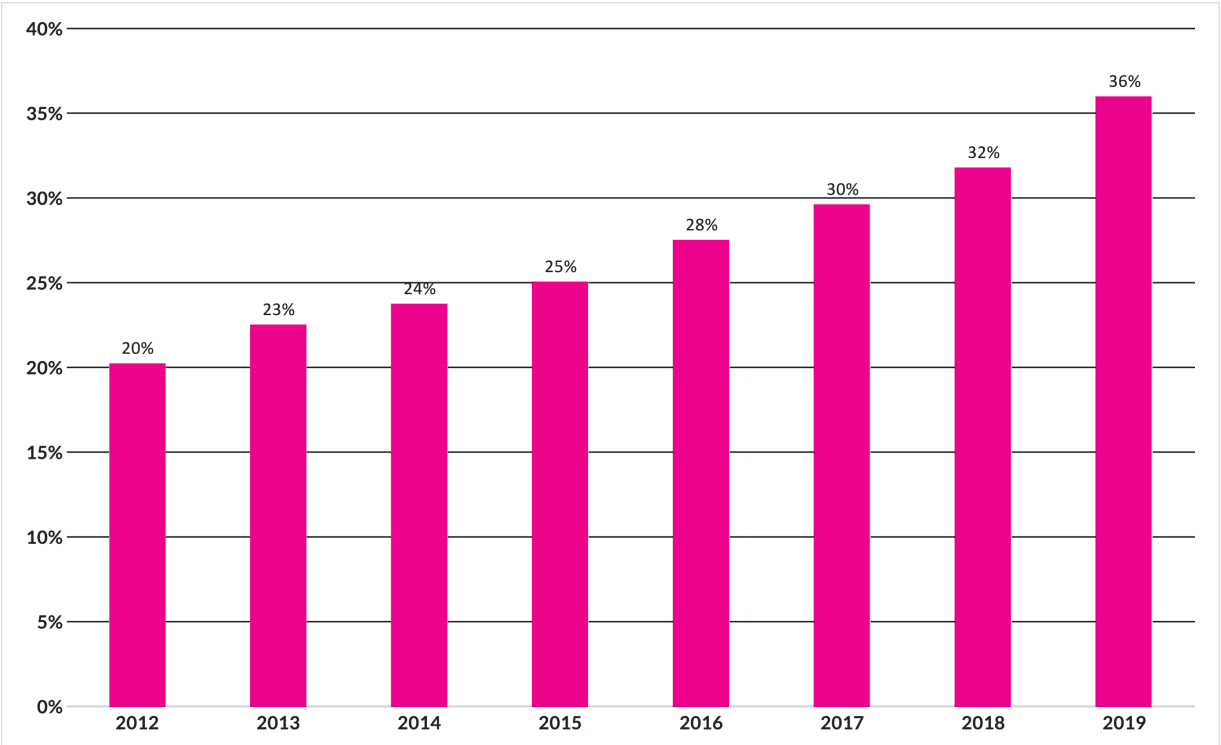



**Tabla 44. Distribución según origen de las NEQ con protección vigente entre 2012 y 2019 y valor del mercado (millones de pesos corrientes)**

| Origen | N.º | % | Valor | % |
|---|---|---|---|---|
| Síntesis química | 129 | 74,1 | 6.366.849 | 65,8 |
| Biológico | 45 | 25,9 | 3.305.709 | 34,2 |
| Total | 174 | 100,0 | 9.672.557 | 100,0 |

NEQ con protección de datos vigente durante 2012-2019 corresponden a la categoría de biológicos, mientras que su participación en valores en el mercado de productos protegidos aumenta a una tercera parte del total.

Desde el punto de vista de los grupos terapéuticos, de acuerdo con la clasificación de las 109 NEQ que obtuvieron protección entre 2012 y 2019, en la Tabla 45 es claro que la mayor proporción corresponde a los del grupo de los agentes

antineoplásicos, seguido de los antiinfecciosos y los del sistema digestivo y metabolismo, con una diferencia de participación de alrededor 30 puntos porcentuales. Así mismo, se observa que no se otorgó protección de datos de prueba a ninguna molécula del grupo P (productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes).

**Tabla 45. Distribución por grupo terapéutico de las NEQ a las que se les otorgó protección durante el periodo 2012-2019**

| ATC | | Cantidad NEQ | Porcentaje | Número de productos |
|---|---|---|---|---|
| L | Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 46 | 42,2 | 91 |
| J | Antiinfecciosos en general para uso sistémico | 15 | 13,8 | 15 |
| A | Sistema digestivo y metabolismo | 10 | 9,2 | 18 |
| C | Sistema cardiovascular | 8 | 7,3 | 29 |
| B | Sangre y órganos hematopoyéticos | 6 | 5,5 | 19 |
| N | Sistema nervioso | 6 | 5,5 | 18 |
| R | Sistema respiratorio | 5 | 4,6 | 8 |
| G | Aparato genitourinario y hormonas sexuales | 3 | 2,8 | 8 |
| H | Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales | 3 | 2,8 | 6 |
| D | Medicamentos dermatológicos | 2 | 1,8 | 2 |
| M | Sistema musculoesquelético | 2 | 1,8 | 1 |
| S | Órganos de los sentidos | 2 | 1,8 | 5 |
| V | Varios | 1 | 0,9 | 1 |
| P | Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes | 0 | 0,0 | 0 |
| **Total** | | **109** | **100,0** | **221** |

Cuando se analizan las 174 NEQ que tuvieron protección vigente durante el periodo de estudio se observa un comportamiento similar (Tabla 46). Estos resultados muestran que la mayor parte de los procesos de investigación y desarrollo

(I&D) están enfocados en el tratamiento de cáncer (grupo L), mientras que la investigación sobre nuevas moléculas para el tratamiento de infecciones parasitarias (grupo P), en general, consideradas desatendidas y que afectan a parte de la población colombiana, no despierta interés en la industria. Esta situación ha sido descrita previamente por la Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, siglas en inglés para *Drugs for Neglected Diseases initiative*), quienes afirman que este tipo de enfermedades no constituyen un mercado lucrativo y por lo tanto los procesos de investigación y desarrollo en torno a ellas son realmente escasos y los tratamientos disponibles son antiguos o incluso inexistentes (DNDi, 2018).

**Tabla 46. Distribución por grupo terapéutico de las NEQ con protección vigente durante el periodo 2012-2019**

| ATC | Cantidad NEQ | Porcentaje | Número de productos |
|---|---|---|---|
| Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 67 | 38,5 | 144 |
| Antiinfecciosos en general para uso sistémico | 26 | 14,9 | 39 |
| Sistema digestivo y metabolismo | 19 | 10,9 | 38 |
| Sistema cardiovascular | 14 | 8,0 | 40 |
| Sangre y órganos hematopoyéticos | 10 | 5,7 | 46 |
| Sistema nervioso | 10 | 5,7 | 32 |
| Sistema respiratorio | 7 | 4,0 | 14 |
| Aparato genitourinario y hormonas sexuales | 5 | 2,9 | 12 |
| Sistema musculoesquelético | 4 | 2,3 | 6 |
| Órganos de los sentidos | 4 | 2,3 | 9 |
| Medicamentos dermatológicos | 3 | 1,7 | 3 |
| Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales | 3 | 1,7 | 6 |
| Varios | 2 | 1,1 | 3 |
| Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes | 0 | 0,0 | 0 |
| Total | 174 | 100,0 | 392 |

En consecuencia, también es claro, como muestra la Tabla 47, el gran peso económico que tienen estos grupos que disfrutan de mayor protección por el sistema, lo que reafirma el hecho de que es en estos grupos terapéuticos en los cuales se concentra la inversión en I&D, pues son mercados importantes desde el punto de vista económico para la industria farmacéutica.

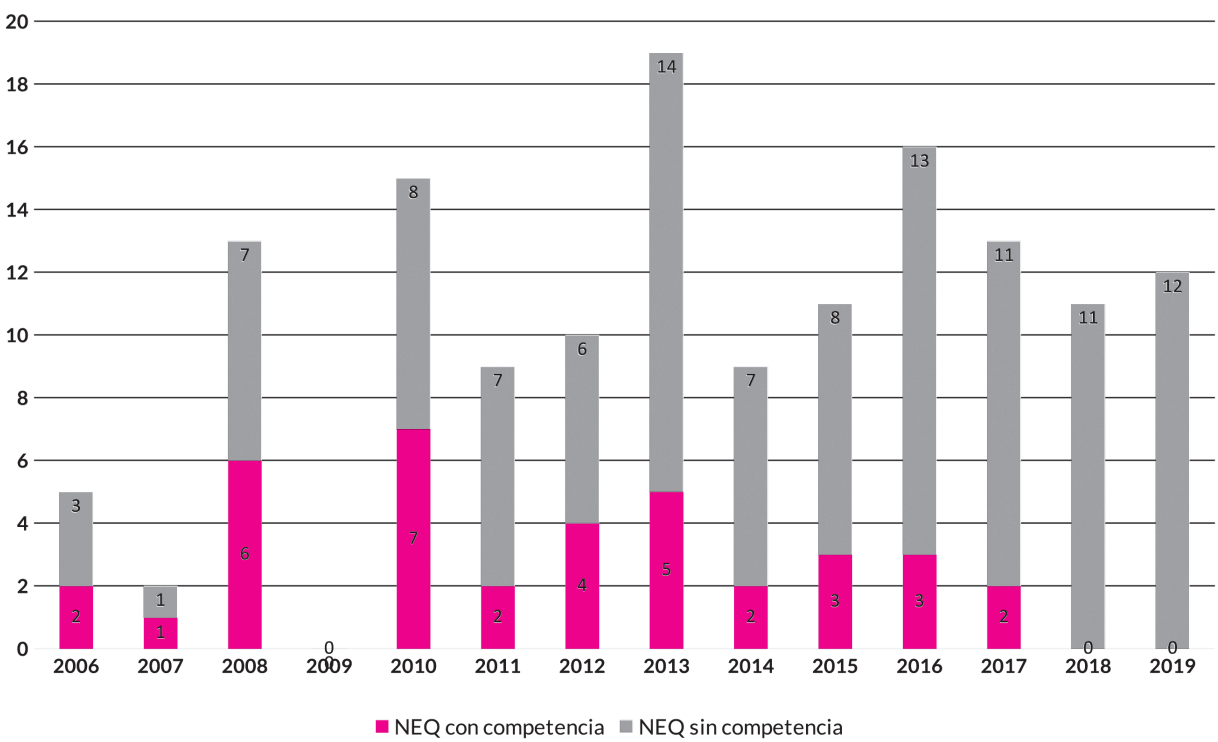
**Tabla 47. Valor del mercado del total de NEQ protegidas, según ATC (millones de pesos corrientes) 2012-2019**

| ATC | | Ventas mercado protegidos | Participación en total protegido (%) | Ventas totales en cada grupo | Participación protegidos en su grupo ATC (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| A | Sistema digestivo y metabolismo | 1.439.173 | 9,1 | 13.091.715 | 11,0 |
| B | Sangre y órganos hematopoyéticos | 896.249 | 5,7 | 8.063.390 | 11,1 |
| C | Sistema cardiovascular | 1.409.204 | 8,9 | 6.294.498 | 22,4 |
| D | Medicamentos dermatológicos | 9.641 | 0,1 | 3.890.349 | 0,2 |
| G | Aparato genitourinario y hormonas sexuales | 257.965 | 1,6 | 4.934.151 | 5,2 |
| H | Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales | 356.152 | 2,2 | 2.699.849 | 13,2 |
| J | Antiinfecciosos en general para uso sistémico | 1.182.280 | 7,5 | 9.146.553 | 12,9 |
| L | Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores | 7.945.214 | 50,1 | 14.409.757 | 55,1 |
| M | Sistema musculoesquelético | 191.871 | 1,2 | 5.088.266 | 3,8 |
| N | Sistema nervioso | 1.199.433 | 7,6 | 11.242.220 | 10,7 |
| P | Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes | - | 0,0 | 831.978 | 0,0 |
| R | Sistema respiratorio | 390.669 | 2,5 | 5.047.153 | 7,7 |
| S | Órganos de los sentidos | 515.533 | 3,2 | 2.882.316 | 17,9 |
| V | Varios | 69.218 | 0,4 | 922.882 | 7,5 |
| Total | | 15.862.601 | 100,0 | 88.545.077 | 17,9 |

# 6. Comportamiento del mercado de los productos protegidos

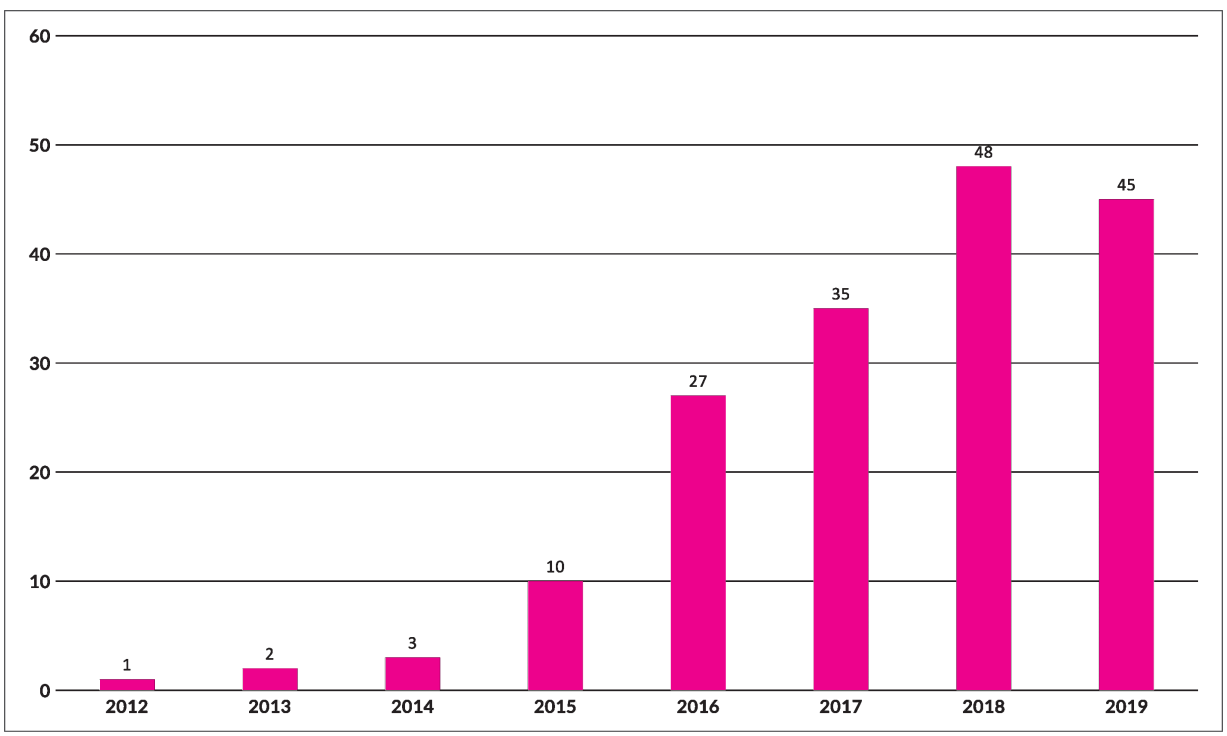
El análisis de mayor interés de este estudio es el del comportamiento del ingreso de competidores una vez ha vencido el periodo de protección de datos de prueba. El Gráfico 6 muestra que, para tres cuartas partes de las 218 NEQ protegidas desde la implementación del Decreto 2085 en 2003, no entran competidores al mercado en un plazo prudencial, lo hacen con retraso después de cierto periodo dentro del horizonte de tiempo considerado. De lo anterior, se puede afirmar que, en la mayoría de los casos, el vencimiento de la protección de datos no es un incentivo para que haya competencia en el mercado. En el caso de las 174 NEQ vigentes en el periodo de estudio (2012-2019), para 101 ha vencido la protección, de las cuales 82 (81 %) seguían sin competencia en 2019.

**Gráfico 6. NEQ vencidas por año, con competidores y sin competidores a 2019**



Cuando se hace el análisis de la competencia según el origen de la NEQ protegida (síntesis química o biológico) en términos de número de laboratorios competidores que registraron ventas en el periodo 2012-2019 (Gráfico 7), se observa que la competencia se encuentra en las NEQ de síntesis química y que en productos biológicos no existe competencia, aun en productos con más de 8 años de vencimiento de la protección.

**Gráfico 7. Número de laboratorios competidores que registraron ventas de medicamentos de síntesis química protegidos de 2007 en adelante**



## 6.1. Productos que han tenido competencia después del vencimiento de la protección de datos de prueba

Desde otra perspectiva, la identificación de las NEQ que sí enfrentaron competencia, es decir los competidores que reportaron ventas a Sismed una vez vencido el plazo de protección de datos, muestran el retraso con que esta se produce. En promedio, transcurren 3 años (rango 1 año-8 años) entre el vencimiento de la protección hasta la aparición del primer competidor.

En la Tabla 48 (página 126) se puede observar que 37 de 143 moléculas, un 25,9 %, con protección vencida entre 2006 y 2019 tienen competidor (entre 1 y 32 laboratorios competidores) en un periodo más bien largo. Se podría afirmar que las medidas de protección concebidas para estimular (remunerar) la innovación y la investigación, no son balanceadas con los incentivos a la competencia, con los perjuicios a los consumidores en términos de precios y acceso.

De estas 37 moléculas y desde una perspectiva terapéutica, 10 moléculas (27,0 %) corresponden al grupo de antineoplásicos e inmunomoduladores (L), 7 (18,9 %) al grupo de sistema nervioso (N), 6 (16,2 %) al de antiinfecciosos de uso sistémico (J), 5 (13,5 %) son del sistema cardiovascular (C) y 4 (10,8 %) del tracto alimentario y metabolismo (A). Los sistemas genitourinarios (G), hormonal (H), músculo esquelético (M), respiratorio (R) y el denominado "varios" (V) solo presentan 1 entidad (2,7 %) con competidor cada uno.

Desde otra perspectiva, 79,3 % (199) de los 251 productos competidores son genéricos de marca, es decir, son competidores comercializados con un nombre de fantasía y 20,7 % (52) son genéricos genuinos, es decir, comercializados con la Denominación Común Internacional (DCI). Cabe recordar que el 100 % de casos de competencia se tratan de moléculas de síntesis química.

**Tabla 48. NEQ con protección vencida y número de competidores registrados en el Invima de las protecciones de datos vencidas entre 2006 y 2019**

| | Principio activo | Producto | Código ATC | Origen | Fecha 1er registro | Fecha vencimiento de la protección de datos | Número de competidores | Fecha 1.er registro posterior al vencimiento protección |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | Tadalafil | Cialis | G04BE08 | Síntesis | 27/05/2003 | 27/05/2006 | 14 | 18/06/2009 |
| **2** | Ezetimiba | Zetia/ Ezetrol | C10AX09 | Síntesis | 20/06/2003 | 20/06/2006 | 3 | 01/03/2011 |
| **3** | Levetiracetam | Keppra | N03AX14 | Síntesis | 11/12/2003 | 11/12/2007 | 11 | 16/02/2010 |
| **4** | Aripiprazol | Abilify | N05AX12 | Síntesis | 12/02/2004 | 12/02/2008 | 5 | 30/10/2008 |
| **5** | Rosuvastatina | Crestor | C10AA07 | Síntesis | 25/03/2004 | 25/03/2008 | 32 | 06/112008 |
| **6** | Atomoxetina | Strattera | N06BA09 | Síntesis | 05/05/2004 | 05/05/2008 | 2 | 18/12/2008 |
| **7** | Sevelamer | Renagel | V03AE02 | Síntesis | 24/08/2004 | 24/08/2008 | 3 | 09/07/2010 |
| **8** | Atazanavir | Reyataz | J05AE08 | Síntesis | 15/09/2004 | 15/09/2008 | 12 | 12/03/2010 |
| **9** | Ciclesonida | Alvesco | R03BA08 | Síntesis | 08/11/2004 | 08/11/2008 | 4 | 03/11/ 2011 |
| **10** | Pemetrexed | Alimta | L01BA04 | Síntesis | 07/03/2005 | 07/03/2010 | 17 | 17/04/2011 |
| **11** | Bortezomib | Velcade | L01XX32 | Síntesis | 17/03/2005 | 17/03/2010 | 9 | 14/05/2014 |
| **12** | Duloxetina | Cymbalta | N06AX21 | Síntesis | 29/04/2005 | 29/04/2010 | 8 | 12/11/2010 |
| **13** | Pregabalina | Lyrica | N03AX16 | Síntesis | 27/05/2005 | 27/05/2010 | 15 | 10/03/2011 |
| **14** | Olmesartan | Olmetec | C09CA08 | Síntesis | 24/08/2005 | 24/08/2010 | 11 | 07/12/2010 |
| **15** | Fulvestrant | Faslodex | L02BA03 | Síntesis | 05/10/2005 | 05/10/2010 | 2 | 10/09/2018 |
| **16** | Tigeciclina | Tygacil | J01AA12 | Síntesis | 24/10/2005 | 24/10/2010 | 6 | 11/05/2015 |
| **17** | Palonosetron | Onicit | A04AA05 | Síntesis | 27/06/2006 | 27/06/2011 | 2 | 15/09/2017 |
| **18** | Entecavir | Baraclude | J05AF10 | Síntesis | 28/06/2006 | 28/06/2011 | 2 | 24/04/2017 |
| **19** | Exenatida | Byetta | A10BJ01 | Síntesis | 26/03/2007 | 26/03/2012 | 1 | 05/04/2012 |
| **20** | Etoricoxib | Arcoxia | M01AH05 | Síntesis | 17/07/2007 | 17/07/2012 | 11 | 21/10/2013 |
| **21** | Darunavir | Prezista | J05AE10 | Síntesis | 04/09/2007 | 04/09/2012 | 3 | 04/11/2015 |
| **22** | Dasatinib | Sprycel | L01EA02 | Síntesis | 06/09/2007 | 06/09/2012 | 1* | 03/06/2014 |
| **23** | Bosentan | Tracleer | C02KX01 | Síntesis | 17/10/2008 | 17/10/2013 | 13 | 21/11/2014 |
| **24** | Decitabina | Dacogen | L01BC08 | Síntesis | 9/12/2008 | 9/12/2013 | 4 | 01/03/2016 |
| **25** | Ácido tióctico | Thioctacid | A16AX01 | Síntesis | 26/12/2008 | 26/12/2013 | 3 | 12/02/2016 |
| **26** | Daptomicina | Cubicin | J01XX09 | Síntesis | 28/01/2008 | 28/01/2013 | 2 | 09/05/2018 |
| **27** | Vildagliptina | Galvus | A10BH02 | Síntesis | 14/05/2008 | 14/05/2013 | 2** | 17/12/2009 |
| **28** | Doripenem | Doribax | J01DH04 | Síntesis | 01/06/2009 | 01/06/2014 | 3 | 14/12/2015 |

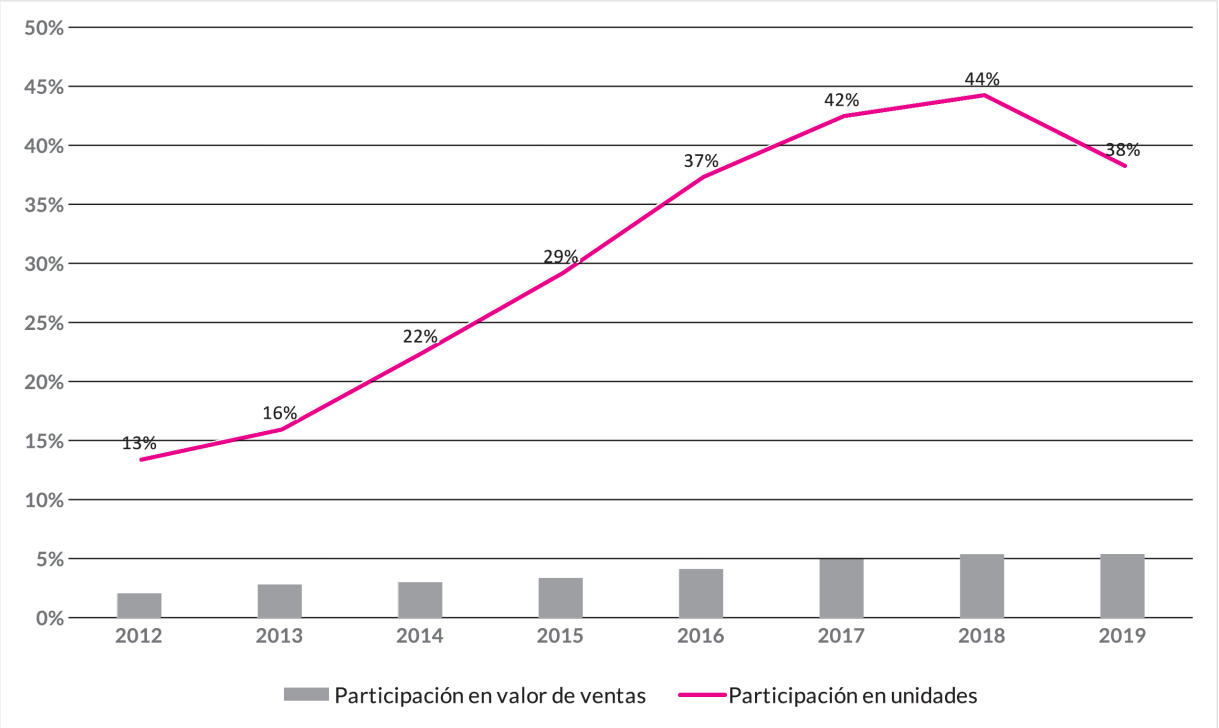
| | Principio activo | Producto | Código ATC | Origen | Fecha 1er registro | Fecha vencimiento de la protección de datos | Número de competidores | Fecha 1.er registro posterior al vencimiento protección |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **29** | Ambrisentan | Volibris | C02KX02 | Síntesis | 29/05/2009 | 29/05/2014 | 1 | 21/06/2018 |
| **30** | Lacosamida | Vimpat | N03AX18 | Síntesis | 15/05/2010 | 15/07/2015 | 5 | 02/12/2016 |
| **31** | Azacitidina | Vidaza | L01BC07 | Síntesis | 10/08/2010 | 10/08/2015 | 6 | 17/12/2015 |
| **32** | Agomelatina | Valdoxan | N06AX22 | Síntesis | 14/12/2010 | 14/12/2015 | 1 | 26/03/2018 |
| **33** | Clofarabina | Clolar | L01BB06 | Síntesis | 21/1/2011 | 21/1/2016 | 3 | 25/07/2016 |
| **34** | Fingolimod | Gilenya | L04AA27 | Síntesis | 24/10/2011 | 24/10/2016 | 2 | 06/02/2018 |
| **35** | Cabazitaxel | Jevtana | L01CD04 | Síntesis | 14/12/2011 | 14/12/2016 | 1 | 01/03/2017 |
| **36** | Cinacalcet | Mimpara | H05BX01 | Síntesis | 22/03/2012 | 22/03/2017 | 2 | 26/02/2018 |
| **37** | Abiraterona | Zytiga | L02BX03 | Síntesis | 30/6/2012 | 30/6/2017 | 4 | 19/02/2018 |

* El registro sanitario del competidor (Etersa-Synthesis) de Dasatinib se encuentra en estado "Temp. no comercializado-En trámite renov.".

** Uno de los competidores se compone de la molécula protegida más otra molécula (vildagliptina + metformina).

Por otra parte, se evidencia que para los casos en los que hay abundancia de competidores (más de 8), la mayoría de las protecciones vencieron antes de 2010; más adelante, para el periodo entre 2010-2019, solo Etoricoxib y Bosentan (protecciones vencidas en 2012 y 2013, respectivamente) presentan gran cantidad de competidores. Adicionalmente, para este periodo, se presentan 3 competidores en promedio. Cuando se explora la participación de la industria nacional en términos del número de productos vendidos por parte de laboratorios nacionales, con relación al total del mercado protegido, esta creció en el periodo del 13 % al 38 % como muestra el Gráfico 8; no obstante, la participación en ventas en valores escasamente llega a un 5 % en los últimos años.

**Gráfico 8. Participación de competidores de fabricación nacional de productos que tenían protección vencida en el periodo 2012-2019 en ventas por unidades y valores***




* Datos tomados de los reportes a Sismed (reportes de fabricación nacional hasta tercer trimestre de 2019).

## 6.2. Productos que no han tenido competencia luego del vencimiento de la protección de datos de prueba

En el anexo 3 se detallan las 108 NEQ cuya protección había vencido y que a 2019 seguían sin competencia. Llaman la atención 26 principios activos para los que aún no ha entrado competencia después de siete años de haber vencido la protección (ver ítems 1 a 26 del anexo 3). Adicionalmente, algunas moléculas, a pesar de tener un competidor registrado, este no presenta ventas en el periodo de estudio y por lo tanto siguen en condición de exclusividad (Teriparatida, deferasirox, alcaftadina, bendamustina, lenalidomida, bevacizumab). Por otra parte, se identificaron 9 casos en los que el laboratorio pionero no registró ventas, y tampoco tienen competencia: Perflutren, Lumiracoxib, Nesiritide, Efalizumab, Pegaptanib, Telbivudina, Retapamulina, Rilpivirina, Azilsartan medoxomil. Todos estos casos están expresados en el anexo 3 como parte de las moléculas sin competidores.

En la Tabla 49 se muestra la cantidad de moléculas que no han tenido competidor de acuerdo con su grupo ATC.

**Tabla 49. Cantidad de NEQ vencidas y sin competidor por grupo ATC**

| ATC | Cantidad | % | ATC | Cantidad | % | ATC | Cantidad | % | ATC | Cantidad | % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L | 39 | 36,1 | C | 8 | 7,4 | V | 4 | 3,7 | D | 1 | 0,9 |
| J | 15 | 13,9 | N | 5 | 4,6 | R | 3 | 2,8 | P | 0 | 0,0 |
| A | 12 | 11,1 | S | 5 | 4,6 | H | 2 | 1,9 | | | |
| B | 8 | 7,4 | G | 4 | 3,7 | M | 2 | 1,9 | | | |

Es de señalar que 21 de estas 108 NEQ con exclusividad vencida y sin competidores en el mercado se ubican dentro de las primeras cuarenta moléculas en ventas totales durante el periodo de estudio. Se destaca que las ventas de estas 21 NEQ corresponden al 62 % del total de las ventas de esas primeras cuarenta NEQ, que a su vez representan el 64 % del total de las ventas de NEQ protegidas registradas por Sismed para el periodo (Tabla 50, página siguiente).

Sobresale la predominancia, entre estos 21 principios activos, de cinco pertenecientes al grupo de anticancerígenos (L), que en conjunto abarcan el 42,4 % de las ventas del grupo y entre ellos las moléculas Bevacizumab y Adalimumab, analizadas ampliamente en este estudio.

En la Tabla 51 también se observa que de estas 21 NEQ, 11 (el 52 %) pertenecen al grupo terapéutico de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y representan cerca de 4 billones de pesos (el 63 %) de las ventas de este grupo de veintiún NEQ sin competencia en el mercado. Además, estas once moléculas con protecciones vencidas y sin competencia representan 26 % del total de ventas al interior de su grupo terapéutico en el periodo.

**Tabla 50. Principios activos con protección vencida y sin competidor, ubicados dentro de los primeros 40 PA protegidos de mayores ventas (millones de pesos constantes de 2015), 2012-2019**

| Principio activo | Código ATC | Total ventas | Participación (%) |
|---|---|---|---|
| Bevacizumab | L01XC07 | 710.133 | 11,9 |
| Adalimumab | L04AB04 | 653.127 | 10,9 |
| Lenalidomida | L04AX04 | 543.006 | 9,1 |
| Certolizumab pegol | L04AB05 | 321.285 | 5,4 |
| Abatacept parenteral | L04AA24 | 305.052 | 5,1 |
| Teriparatida | H05AA02 | 303.170 | 5,1 |
| Ranibizumab | S01LA04 | 282.744 | 4,7 |
| Liraglutida | A10BJ02 | 274.066 | 4,6 |
| Omalizumab | R03DX05 | 259.104 | 4,3 |
| Nilotinib | L01EA03 | 256.020 | 4,3 |
| Tocilizumab | L04AC07 | 240.558 | 4,0 |
| Raltegravir | J05AJ01 | 216.074 | 3,6 |
| Aflibercept | S01LA05 | 209.732 | 3,5 |
| Eltrombopag | B02BX05 | 208.105 | 3,5 |
| Ustekinumab | L04AC05 | 205.876 | 3,4 |
| Ruxolitinib | L01EJ01 | 194.686 | 3,3 |
| Golimumab | L04AB06 | 179.218 | 3,0 |
| Sorafenib | L01EX02 | 161.899 | 2,7 |
| Apixaban | B01AF02 | 154.854 | 2,6 |
| Rivaroxaban 20 mg | B01AF01 | 151.832 | 2,5 |
| Riociguat | C02KX05 | 141.543 | 2,4 |
| **Total** | | **5.972.083** | **100,0** |

**Tabla 51. Participación de las NEQ vencidas sin competencia con mayores ventas en grupos terapéuticos (millones de pesos constantes 2015)**

| ATC | Cantidad NEQ | Composición porcentual NEQ (%) | Ventas top 21 | Ventas mercado total de cada grupo | Participación en su grupo ATC (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| A | 1 | 4,8 | 274.066 | 13.091.715 | 2,1 |
| B | 3 | 14,3 | 514.791 | 8.063.390 | 6,4 |
| C | 1 | 4,8 | 141.543 | 6.294.498 | 2,2 |
| H | 1 | 4,8 | 303.170 | 2.699.849 | 11,2 |
| J | 1 | 4,8 | 216.074 | 9.146.553 | 2,4 |
| L | 11 | 52,4 | 3.770.860 | 14.409.757 | 26,2 |
| R | 1 | 4,8 | 259.104 | 5.047.153 | 5,1 |
| S | 2 | 9,5 | 492.476 | 2.882.316 | 17,1 |
| **Total** | **21** | **100,0** | **5.972.083** | **61.635.230** | **9,7** |

## 6.3. Dinámica económica de la protección de datos de prueba

En esta sección se presenta un análisis del comportamiento en el tiempo, de la protección y de las variables económicas de grupos específicos de medicamentos, examinando la evolución de sus precios y volúmenes de ventas a lo largo del periodo de estudio 2012-2019. De igual manera, se busca establecer diferencias entre precios de productos protegidos y competidores, los tiempos de aparición de productos competidores, así como la incidencia de la regulación de precios sobre los precios de los dos tipos de productos.

La hipótesis central que guía este estudio consiste en la consideración de que la existencia del instrumento de propiedad intelectual constituido por la protección de datos de prueba tiene un impacto sobre el acceso a medicamentos por cuanto retarda la entrada de competencia al mercado por los cinco años que dura dicha protección. Esto permite a los laboratorios titulares de la protección fijar precios más altos a sus productos, pero se esperaría que una vez

vencida la protección los precios empezaran a bajar por la competencia ejercida por los laboratorios que entrarían a ofrecer los mismos productos, como ha sido documentado en estudios realizados para otros países sobre medicamentos antirretrovirales (Martínez y Tripo, 2019). En la sección 6.1 de este documento, se señaló que efectivamente existe un retraso en la entrada de laboratorios competidores al mercado, pero los ejercicios realizados para verificar la hipótesis de disminución de precios ante competencia comenzaron a arrojar datos que no se ajustaban a la misma, por cuanto estos han estado cayendo durante todo el periodo, independiente de si hay o no competencia. En búsqueda de las posibles razones para este hecho, se encontró que en el caso colombiano la existencia de regulación de control directo de precios constituye un factor adicional que determina el comportamiento del mercado farmacéutico. Por esta razón en los análisis que se presentan a continuación se da especial tratamiento a la incidencia de la regulación de precios en la evolución de las variables consideradas. Como se verá, esta regulación no influye en la misma estructura del mercado, que permanece altamente concentrado.

### 6.3.1. Procedimiento de análisis

Los análisis que se presentan a continuación tienen como referencia los 218 principios activos (PA) que recibieron protección durante el periodo 2003-2019, los cuales se componen de 55 PA de origen biológico y 163 PA de origen en síntesis química, grupos que serán objeto de análisis por separado. Desde la perspectiva de mercado, los medicamentos biológicos son ofrecidos por los titulares de la protección y con posterioridad al vencimiento de la cual no han contado con otros oferentes que les hagan competencia. Por el contrario, 37 PA de síntesis química sí han enfrentado competencia por parte de laboratorios diferentes a los que fueron sus titulares de protección. En las siguientes secciones se analiza el comportamiento durante el periodo 2012 a 2019 de estos conjuntos de PA, en lo que se atañe a la evolución de sus precios de venta, cantidades vendidas y valor total de sus ventas.

Es de resaltar que toda la información referente a precios, cantidades y valor total de ventas tiene como fuente los reportes que hacen los laboratorios al Sistema de Información de Precios de Medicamentos (Sismed), del Ministerio de Salud. Específicamente para la información de precios se toman las ventas de laboratorios pioneros en transacciones primarias (que involucran al actor que elabora o importa los medicamentos) de tipo institucional (que los pagos se realizan con recursos públicos) a excepción de los casos que se señalan en su lugar. Es decir, estos reportes reflejan las transacciones entre el laboratorio pionero o su importador y las IPS, EPS, etc. Se recurre a esta fuente, provista para este estudio por la empresa Medinformática, debido a que es la más confiable entre las disponibles, aunque, como se consignó en secciones precedentes de este estudio, sus registros no están exentos de inconsistencias y errores que Medinformática se ha visto en la necesidad de ajustar.

Además, los datos de unidades y valor de ventas que se utilizan a lo largo del informe corresponden a los totales que resultan de sumar las transacciones de canal institucional y canal comercial, es decir, se suman todas las ventas del mercado. Al igual que con los precios, se utiliza la información de transacciones primarias por su mayor confiabilidad. Vale anotar que todos los análisis monetarios se adelantan en términos constantes de 2015, para eliminar la incidencia inflacionaria sobre los precios corrientes de cada año y se consideran por separado los comportamientos de los PA que fueron objeto o no de control directo de precios, de conformidad con la Circular 03 de 2013, de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (Ministerio de Salud, 2020).[6]

En lo que sigue se aborda el análisis por grupos relevantes de interés. En primer lugar, se desarrolla lo concerniente con los PA de origen biológico, en cuanto a la evolución de precios, cantidades vendidas y valor total de ventas.[7]

6 En la nota técnica anexa se encuentran mayores detalles metodológicos a esta sección.

7 Es de señalar que los análisis de evolución en el tiempo, tanto de precios y cantidades, como de valores de ventas, que se muestran en este documento se realizan en términos de índices con base en el 2012, considerado como el año de partida y por lo tanto igual a 100. A partir de ese punto se define la tendencia de los respectivos valores durante los años subsiguientes, no los niveles ni de precios ni de valores

Posteriormente, se examinan los mismos aspectos en relación con los PA de síntesis química, para los cuales también se analiza la situación presentada con la existencia de competencia para 37 PA. En tercer lugar, se elabora el análisis de precios y cantidades para dos grupos de interés, como son los PA antineoplásicos y los antiinfecciosos. Por último, en la cuarta sección se abordan los medicamentos para enfermedades raras y algunos considerados de muy alto precio y con fuerte impacto sobre las finanzas del sistema de salud.

### 6.3.2. Dinámica económica de los PA biológicos

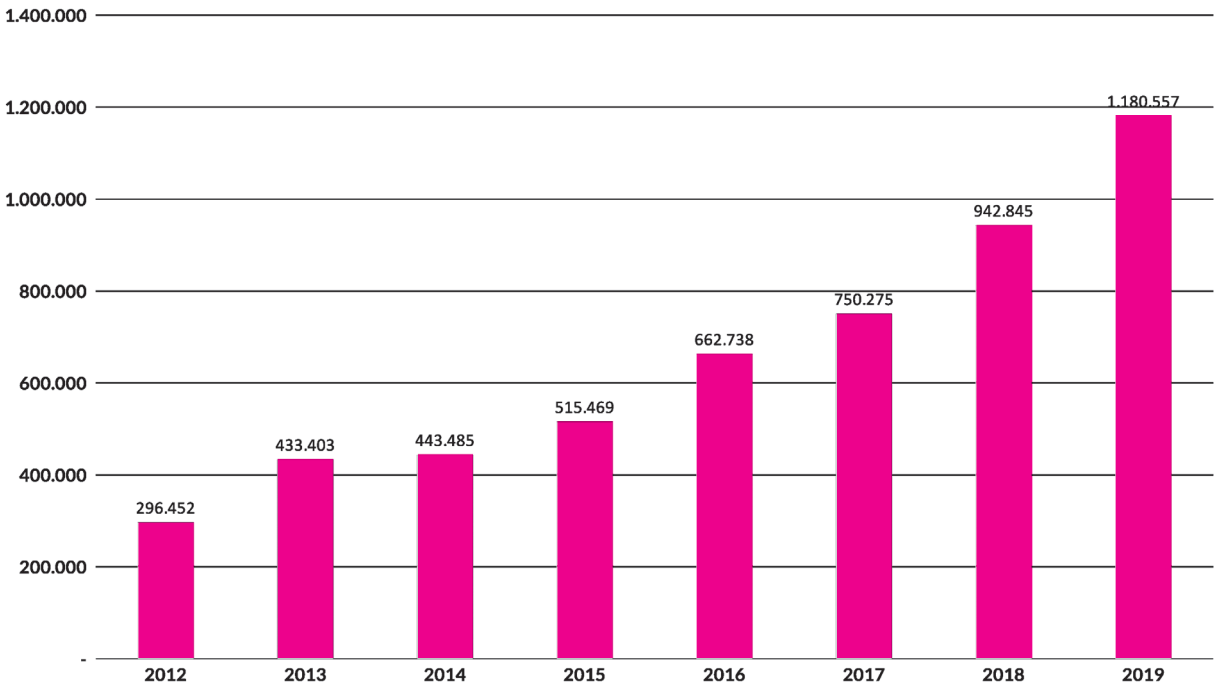
En total, son 55 PA biológicos que recibieron protección de datos de prueba entre 2003 y 2019. Al no contar con competencia, este tipo de productos constituyen en la práctica un monopolio, razón por la cual se ha justificado la intervención de su mercado por las autoridades regulatorias, como en efecto sucedió en 2013 mediante la Circular 03 de 2013 ya mencionada. Valga llamar la atención en este punto al hecho de que el control de precios se estableció para buscar salvaguardar las finanzas del sistema de salud, no propiamente para incidir sobre la estructura del mercado en sí, la cual se mantiene altamente concentrada, como se muestra en este estudio.

En primer lugar, se examinará el comportamiento de las ventas y la evolución del conjunto de los precios, en términos constantes de 2015, entre 2012 y 2019; a continuación, el índice de comportamiento de las ventas en unidades y en valor (constante de 2015) durante el mismo periodo. Y para tener en cuenta la existencia de la regulación sobre los precios, se establece la comparación entre el comportamiento de los PA regulados y los que no han sido cobijados bajo este régimen.

*Evolución del volumen de ventas totales de PA biológicos protegidos*

El valor de las ventas de medicamentos correspondientes a 55 PA biológicos durante 2012-2019 aumentó de manera sostenida, como muestra el Gráfico 9, en el que se aprecia que en el último año se multiplicó por cuatro veces, con respecto al primero.

**Gráfico 9. Valor total de ventas de medicamentos biológicos de 55 PA con protección de datos, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015)**



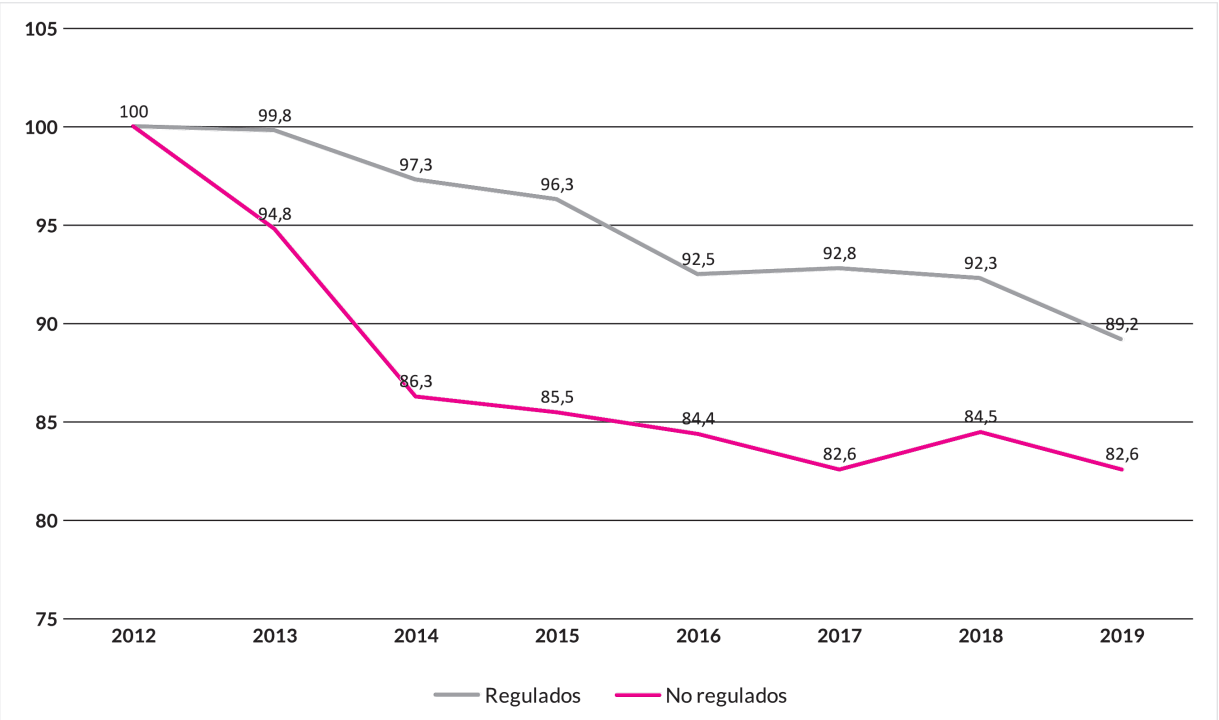

Incluso, la línea de tendencia de la evolución de las ventas muestra un comportamiento exponencial, el cual no se debe propiamente al crecimiento de los precios, puesto que estos disminuyeron, en promedio, en forma sostenida, como se verá a continuación, sino al aumento de las cantidades vendidas, merced a la penetración de este tipo de medicamentos en el mercado farmacéutico colombiano.

### *Evolución de los precios de medicamentos biológicos con protección de datos*

El Gráfico 10 muestra que durante el periodo en referencia los precios de estos productos tuvieron una tendencia descendente, con una mayor disminución en el caso de los productos regulados. En efecto, el índice promedio de los precios de estos últimos desciende un 18,4 %, en términos reales, con mayor énfasis (14 %) en 2013 y 2014, años en que empieza a tener vigencia su control. Por otra parte, y como sería de esperar, los PA no regulados descienden más suavemente

durante los ocho años, alcanzando un 10 % hacia 2019. De todas maneras, hubo PA que tuvieron un leve crecimiento en sus precios en todo el periodo, en términos reales: agalsidasa beta (8,3 %), laronidasa (12 %) y alglucosidasa alfa (12 %).

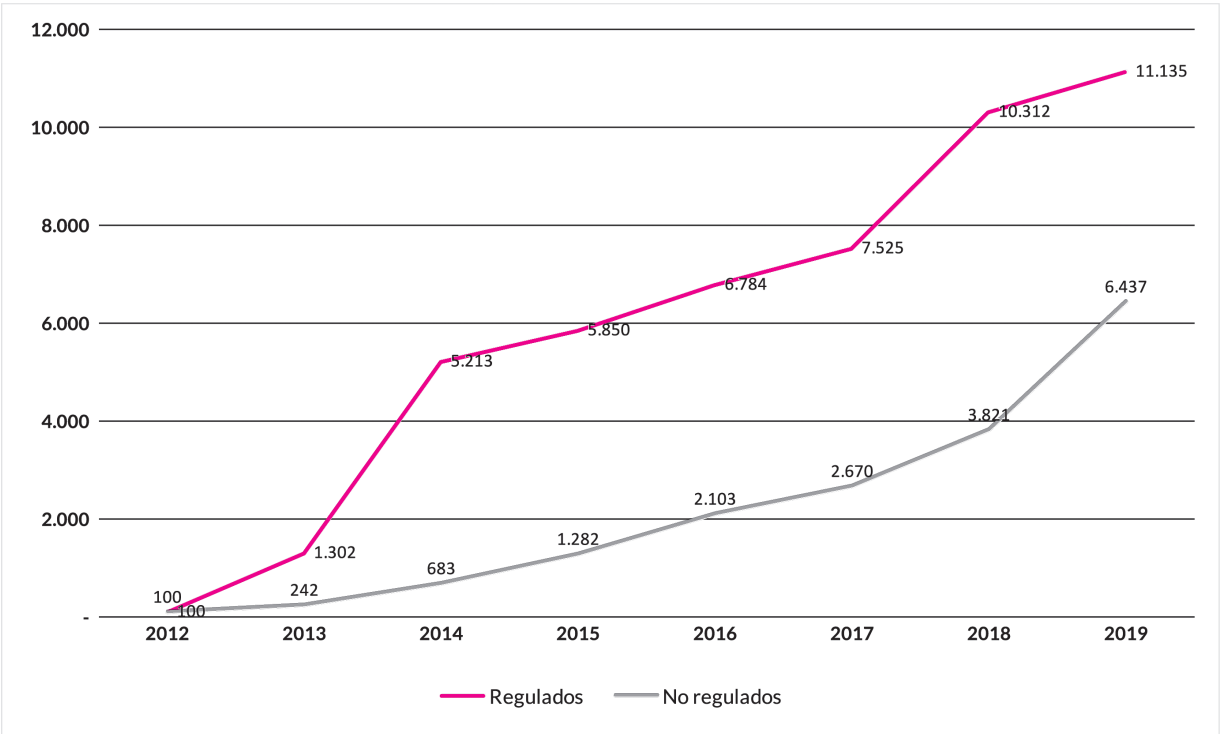
**Gráfico 10. Índices promedio de la evolución de los precios, en términos constantes de 2015, de PA biológicos regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**




*Evolución de las ventas, en cantidad, de PA biológicos protegidos*

En comportamiento inverso al de los precios, el índice promedio de las ventas en cantidades de medicamentos biológicos creció raudamente durante el periodo, al punto de llegar a multiplicarse por 111 veces en el año 2019, como se aprecia en el Gráfico 11. Pero también, al contrario de los precios, el índice promedio de las unidades vendidas de PA regulados creció por encima de los no regulados, que lo hicieron en 64 veces. El ritmo de aumento en cantidades vendidas de los regulados se corresponde, desde luego, con una mayor prescripción y por lo tanto mayor gasto, una de las justificaciones para su inclusión en el régimen de control directo de precios.

**Gráfico 11. Índices promedio de la evolución de la cantidad de ventas de PA biológicos, protegidos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100)**

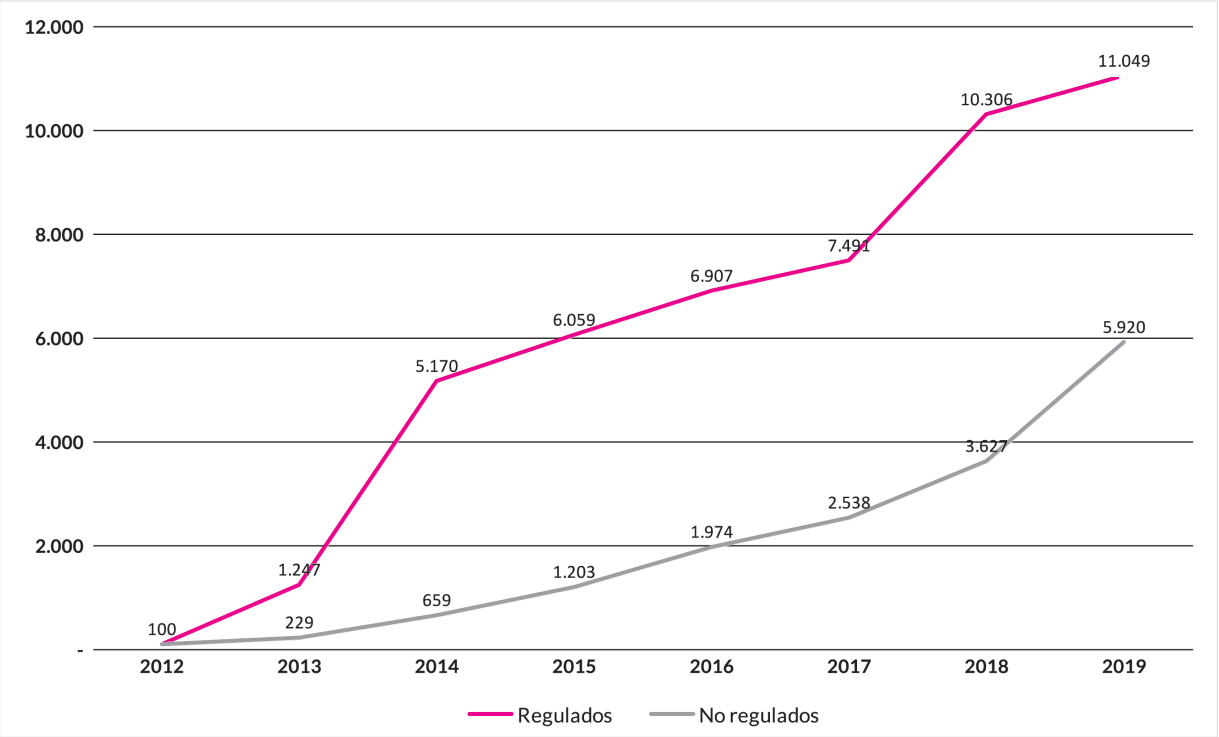



Los PA con regulación de precios que jalonaron este comportamiento fueron Romiplostin por 250 mg, que multiplicó por 1370 veces las unidades vendidas, y Golimumab, que lo hizo por 39 veces. Entre los no regulados los que más crecieron fueron Luraglutida, que multiplicó sus unidades vendidas por 108 veces, y Belatacept, que lo hizo por 7.

### *Evolución de las ventas en valor, de productos biológicos*

Como resultado de estos movimientos de precios y cantidades, el comportamiento durante el periodo de las ventas en valor de los PA biológicos muestra que la mayor fuerza del aumento de las unidades vendidas arrastra hacia arriba la evolución de las ventas en valor, al exhibir sus respectivos índices promedio un comportamiento creciente. De forma correspondiente, el índice promedio del valor total de las ventas de los productos regulados duplica al de los no regulados, como se ve en el Gráfico 12.

**Gráfico 12. Índice promedio de la evolución del valor de las ventas de PA biológicos, protegidos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100)**




De manera correspondiente a los comportamientos señalados en los anteriores casos, entre los PA regulados el romiplastin fue el PA de mayor crecimiento en el valor de sus ventas, que se multiplicaron por 1.380, seguido del golimumab, que se multiplicaron por 27. Entre los PA no regulados, se destacan la liraglutida (multiplicadas por 100) y el denosumab (multiplicadas por 74). Tanto el golimumab como la liraglutida serán objeto de análisis particular más adelante en este informe, dada su incidencia en el gasto farmacéutico.

### *Participación porcentual de las ventas en cantidad, de productos biotecnológicos según su ATC en el total de los productos protegidos de su correspondiente grupo*

El análisis del comportamiento de los PA biológicos a lo largo del periodo de estudio se complementa con una mirada a su participación en el mercado dentro de cada grupo terapéutico, con referencia a los 218 PA a los cuales se les otorgó protección de datos.

**Tabla 52. Participación en ventas, por unidades, de PA biológicos, en referencia a 218 PA protegidos, 2012-2019**

| Grupo | 2012 (%) | 2013 (%) | 2014 (%) | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | 2018 (%) | 2019 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 4,4 | 6,8 | 18,6 | 30,3 | 27,2 | 30,6 | 34,8 | 31,4 |
| B | 0,4 | 0,8 | 1,6 | 1,2 | 1,2 | 1,6 | 1,6 | 1,8 |
| C | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 0,7 |
| D | | | | | | | | 100,0 |
| G | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| H | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| J | 16,2 | 12,4 | 1,7 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| L | 69,7 | 79,7 | 69,7 | 69,1 | 70,2 | 68,8 | 69,6 | 69,0 |
| M | 0,4 | 2,2 | 3,2 | 3,4 | 5,4 | 5,9 | 7,2 | 8,4 |
| N | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| R | 36,4 | 24,7 | 20,5 | 25,2 | 31,2 | 37,0 | 30,8 | 36,7 |
| S | 77,1 | 44,2 | 44,7 | 41,9 | 36,4 | 38,5 | 43,5 | 57,7 |
| V | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,2 |

En la Tabla 52 se observa cómo la mayor participación de las cantidades vendidas de biológicos dentro de sus respectivos grupos terapéuticos corresponde a los PA antineoplásicos, seguidos de los de acción sobre los órganos de los sentidos, sobre el sistema respiratorio y sobre el sistema digestivo y metabolismo. El caso del grupo D es atípico, pues corresponde a un único medicamento (dupilumab) que aparece con ventas registradas tan solo en 2019.

*Participación porcentual de las ventas en valor, de productos biotecnológicos según su ATC en el total de los productos protegidos de su correspondiente grupo*

En relación con el valor de las ventas, la mayor participación de biológicos dentro de los 218 PA con protección, en sus respectivos grupos, corresponde, en su orden, a los de los órganos de los sentidos, seguidos de los correspondientes al sistema respiratorio, del sistema musculoesquelético, los del sistema digesti-

vo, y en quinto lugar al grupo de antineoplásicos, como se observa en la Tabla 53. Nuevamente se observa el caso atípico del grupo D.

**Tabla 53. Participación ventas, por valor, de PA biológicos, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019**

| Grupo | 2012 (%) | 2013 (%) | 2014 (%) | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | 2018 (%) | 2019 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 45,3 | 49,2 | 57,6 | 62,6 | 56,3 | 57,4 | 61,3 | 56,7 |
| B | 11,6 | 13,3 | 19,5 | 15,5 | 13,3 | 14,2 | 13,0 | 14,8 |
| C | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,4 | 4,8 | 10,1 |
| D | | | | | | | | 100,0 |
| G | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| H | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| J | 5,7 | 4,2 | 0,8 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| L | 48,9 | 52,4 | 43,6 | 42,3 | 46,4 | 47,3 | 48,9 | 48,1 |
| M | 4,9 | 19,6 | 27,5 | 30,2 | 44,2 | 48,0 | 54,9 | 59,2 |
| N | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| R | 85,6 | 79,6 | 74,2 | 77,6 | 83,7 | 87,0 | 82,8 | 87,6 |
| S | 98,7 | 95,4 | 95,4 | 94,9 | 93,8 | 93,8 | 95,6 | 97,3 |
| V | 1,8 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 1,7 | 1,9 |

### 6.3.3. Dinámica económica de los PA de síntesis química

En total, 163 PA de síntesis química recibieron protección de datos de prueba desde 2003. De ellos, 37 (el 22,7 %) tuvieron competencia.

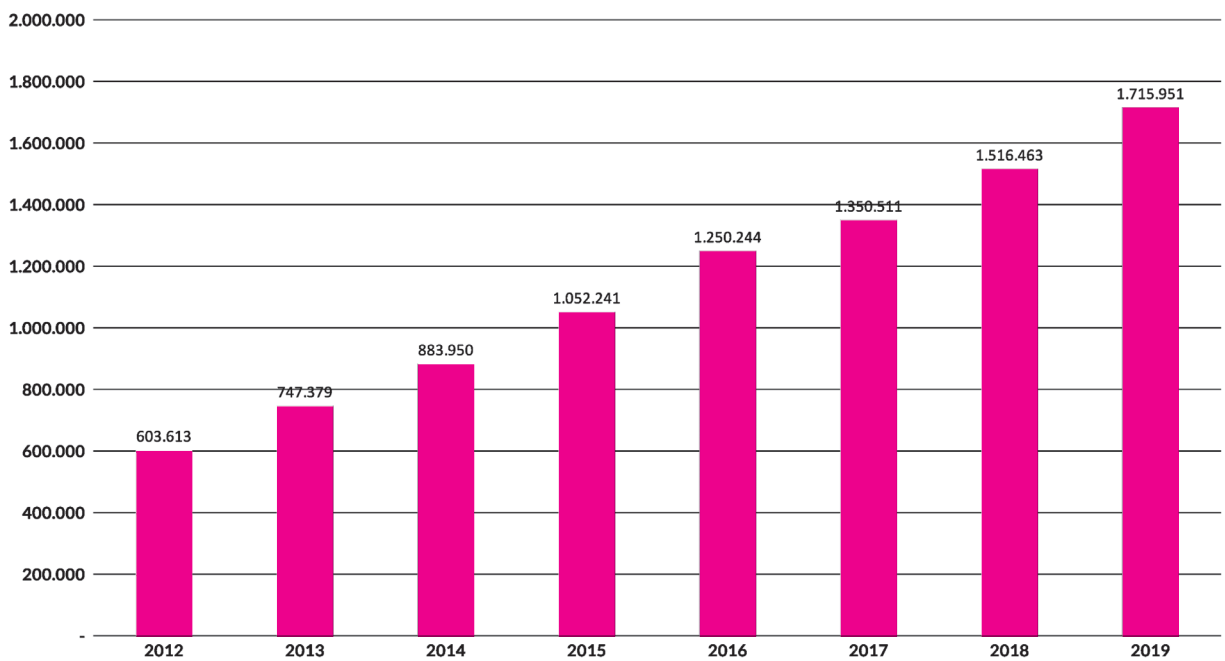
Sobre los 163 PA se realizan los siguientes análisis que, en primer lugar, miran el comportamiento de las ventas totales durante el periodo 2012-2019. A partir de esto, se examina la evolución de los precios, en términos constantes de 2015, durante 2012 y 2019, a continuación, el comportamiento de las ventas en unidades y en valor (constante de 2015) durante el mismo periodo. Y para tener

en cuenta la existencia de la regulación de precios, se establece la comparación entre el comportamiento de los PA regulados y los que no han sido cobijados bajo este régimen. Además, se establece la participación porcentual de las ventas en valor y unidades, para esos PA, dentro de sus respectivos grupos terapéuticos.

### *Evolución del volumen de ventas de los productos de síntesis química con protección de datos*

Durante el periodo de análisis, la venta de los medicamentos de síntesis química con protección de datos mostró un crecimiento sostenido en términos reales (descontada la inflación), como se ve en el Gráfico 13.

**Gráfico 13. Volumen de ventas de medicamentos de 163 PA de síntesis química con protección de datos, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015)**

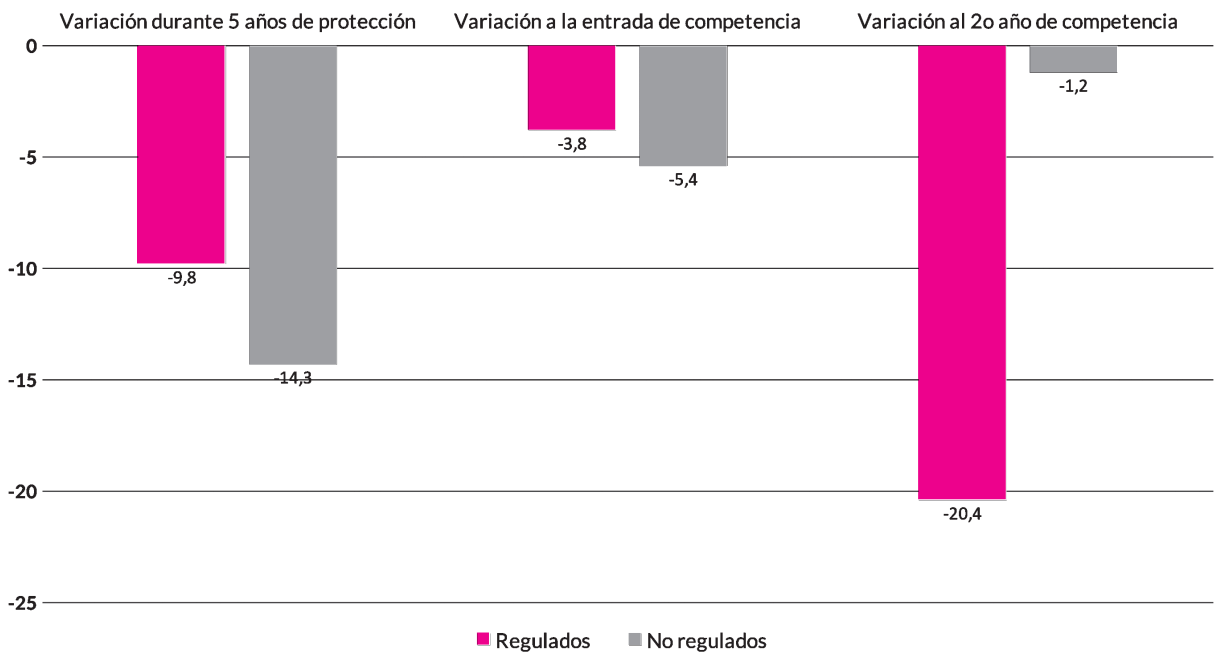



Las ventas correspondientes al último año equivalen a 2,7 veces las del primero, pero ello no se debe a un incremento en los precios, sino al aumento permanente de las unidades vendidas, como se verá en los análisis que siguen.

*Comportamiento de los precios de PA de síntesis química con protección de datos en diferentes horizontes de la protección y competencia*

Los precios de productos pioneros de esta categoría de medicamentos tendieron a la baja durante los cinco años que duró su protección, así como cuando esta venció, como se muestra en el Gráfico 14.

**Gráfico 14. Variación porcentual promedio de los precios de PA de síntesis química con protección de datos en diferentes horizontes de la protección, 2012-2019**




En efecto, durante los cinco años de protección, los medicamentos pioneros sin regulación de precios disminuyeron sus precios en mayor porcentaje (–14,3 %) de lo que experimentaron los regulados. A la entrada de competencia se mantiene el desbalance, pero en menor proporción para ambos casos. Sin embargo, al segundo año de la entrada de competencia, la variación se da en mayor proporción en los PA regulados, que reaccionan así a la presión regulatoria, pero también a la competencia.

Este efecto de mayor impacto en el segundo año con competencia está relacionado con la proporción del mercado que logran abarcar los competidores en cada momento del tiempo; PA como palonosetron, ambrisentan o cinacalcet ilustran esta situación, en la que en el primer año el competidor solamente es capaz de captar menos del 3 % del total de ventas del mercado, mientras que en el segundo año llegan a captar hasta más del 10 %.

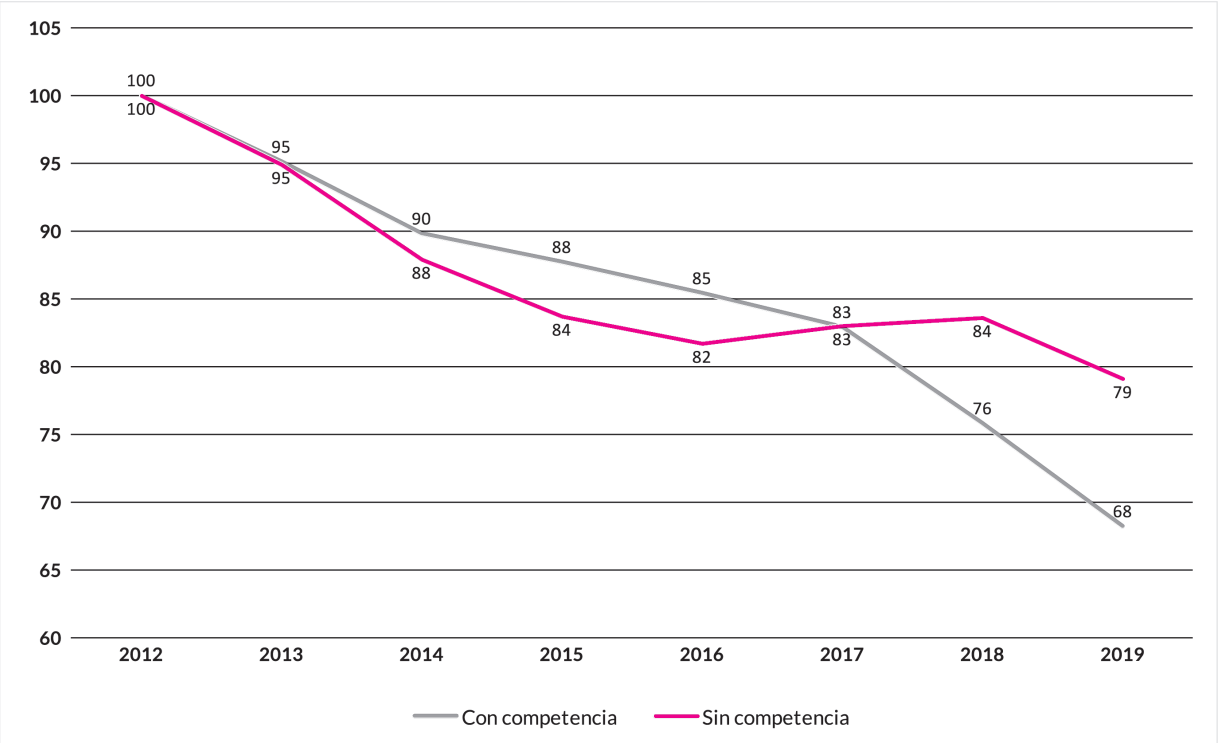
Vale señalar que, en el caso de los PA de síntesis química protegidos, se introducen al mercado productos competidores al cabo de 3,1 años en promedio, una vez vence la protección de datos, con un rango de uno a ocho años. Por demás, de los 163 PA protegidos contemplados en el análisis, a 2019 un total de 126 PA (77,3 %) aún no enfrentaban competencia.

*Evolución de los precios de PA de síntesis química (pioneros frente a la competencia)*

Un total de 37 PA de síntesis química enfrentaron competencia durante el periodo 2012-2019. Al examinar el comportamiento de los precios durante los ocho años de horizonte del estudio, se puede observar que la respuesta a la competencia es tardía (Gráfico 15, página siguiente).

En el Gráfico 15 se muestra un panorama general del comportamiento de los precios de los laboratorios pioneros para los PA que contaron con competencia en algún momento del periodo y los que no. Se puede observar que durante los primeros seis años los PA con competencia disminuyeron sus precios con menor dinamismo que aquellos que no la tenían; tan solo en los dos últimos años la tendencia se revierte y los precios responden a la competencia, que ha podido entrar en cualquier momento del periodo, y sus precios caen un 7 % más que aquellos que no tienen competencia.

**Gráfico 15. Índice promedio de evolución de los precios de PA de SQ con protección de datos, sin competencia y con competencia, 2012-2019 (2012 = 100)**

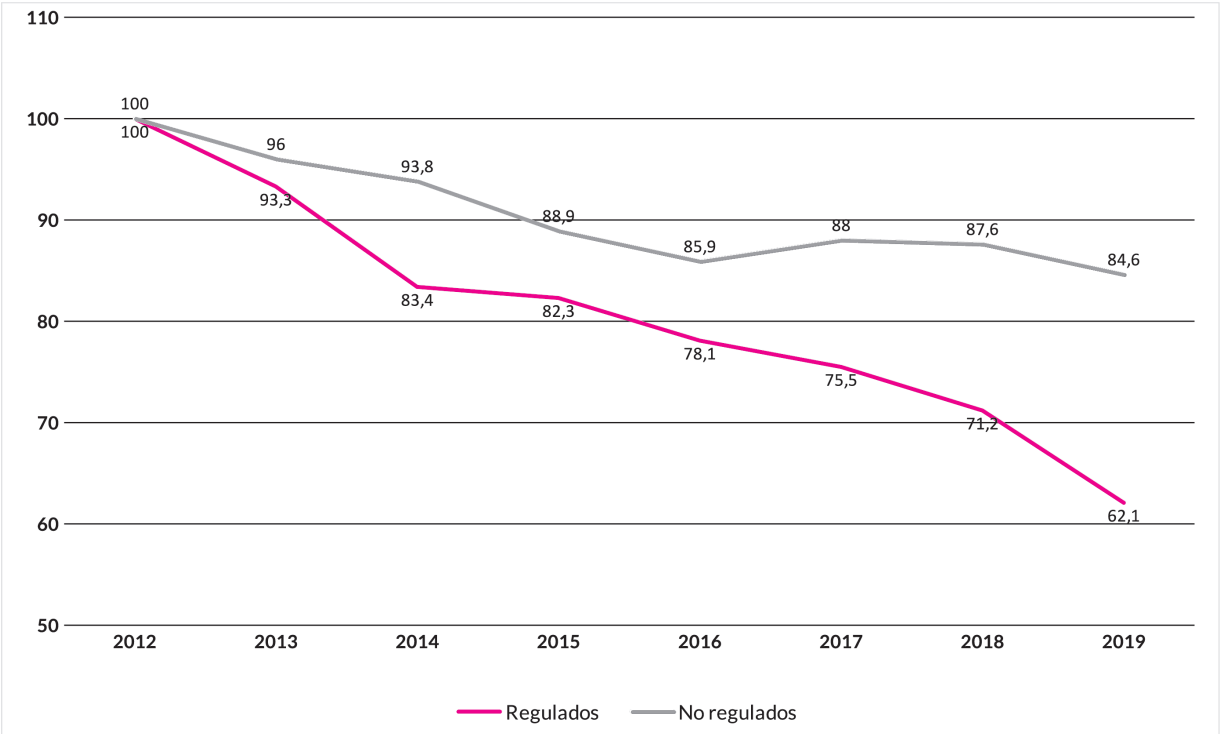



*Evolución de los precios de medicamentos de síntesis química con protección de datos, con regulación y sin regulación de precios*

Otro aspecto para considerar en cuanto al comportamiento de los precios de los medicamentos es la incidencia que sobre ellos tiene la regulación de precios, como se hizo para el caso de los PA de origen biológico. En el caso de los PA de síntesis química, se observa que siguen un patrón similar a los biológicos (Gráfico 16).

En el Gráfico 16 se puede observar que la tendencia de los precios de los PA incluidos en el análisis es hacia la baja durante el periodo. Sin embargo, de manera similar a lo analizado en el caso de los PA biológicos, los PA regulados muestran una caída más aguda en sus precios, con una diferencia de 22 puntos respecto a los no regulados, lo que puede estar indicando la efectividad de este instrumento de intervención en el mercado farmacéutico.

**Gráfico 16. Índices promedio de la evolución de los precios de PA de síntesis química con regulación de precios y no regulados, 2012-2019 (valores constantes de 2015), (2012 = 100)**



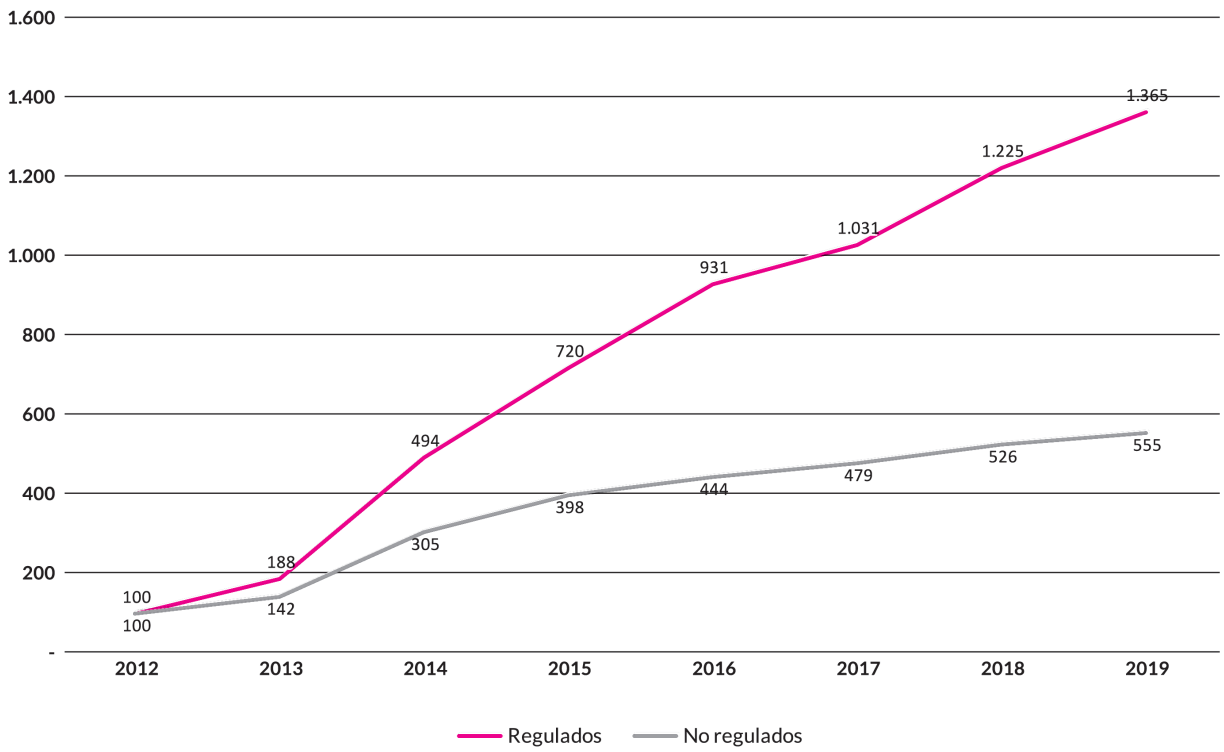

De todas maneras, entre los PA incluidos en el análisis, ruxolitinib fue el único que presentó un comportamiento al alza, en términos reales, del 46 %.

*Evolución de las ventas en cantidad de PA de síntesis química con protección de datos*

Las cantidades vendidas de los PA con protección de datos incluidos en el análisis muestran un claro comportamiento creciente durante el periodo (Gráfico 17, página siguiente).

El Gráfico 17 muestra una tendencia al alza muy dinámica, en las unidades vendidas de PA con regulación de precios, cuyo crecimiento hasta 2019 supera a los no regulados en 2,5 veces, en comparación con 2012. Esto estaría mostrando su importancia en el mercado farmacéutico, lo que justifica a su vez el hecho de que hayan sido sometidos a la regulación de sus precios, dado su impacto en el gasto en salud.

**Gráfico 17. Índice promedio de la evolución de las ventas, en cantidad, de PA de síntesis química con protección de datos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (2012 = 100)**

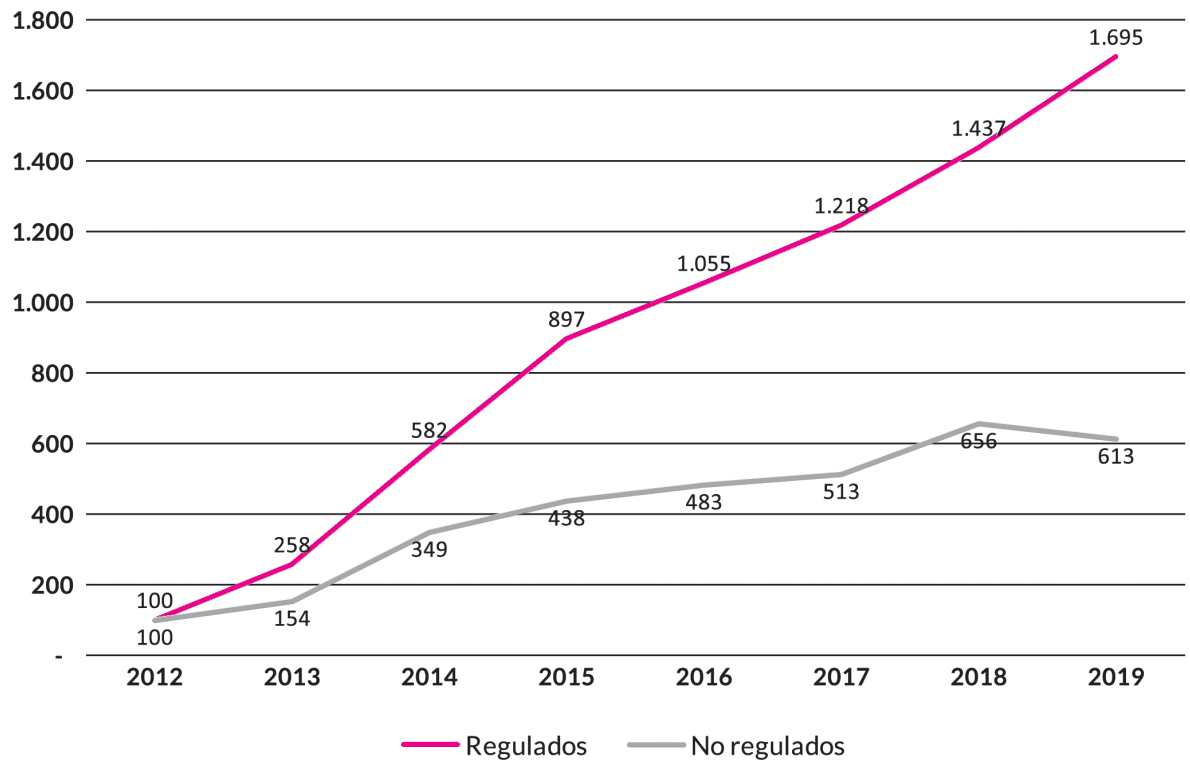



Los PA cuyas cantidades crecieron en mayor proporción durante el periodo fueron, en su orden, apixaban (132 veces) y abiraterona 54 veces) (ambos regulados), y linagliptina (50 veces) y pasireotida (46 veces) (ambos no regulados). La abiraterona y la linagliptina serán objeto de análisis individual más adelante, debido a su comportamiento particular en el mercado farmacéutico.

### *Evolución de las ventas en valor de PA de síntesis química con protección de datos*

El Gráfico 18 muestra la preminencia del efecto del aumento de las cantidades vendidas sobre la tendencia decreciente de los precios.

**Gráfico 18. Índice promedio de la evolución de las ventas, en valor, de PA de síntesis química con protección de datos, según tengan o no regulación de precios, 2012-2019 (a valores constantes de 2015), (2012 = 100)**




En efecto, la tendencia hacia el crecimiento de las ventas en valor de las dos categorías de PA, es similar a la tendencia mostrada por las ventas en cantidades y completamente contraria a la exhibida por la evolución a la baja de los precios.

De manera correspondiente, los PA con mayor crecimiento de ventas en valor son los mismos identificados en las ventas por cantidades.

*Participación porcentual de las ventas en cantidad de PA de síntesis química, según su ATC en el total de los productos protegidos de su correspondiente grupo*

El análisis del comportamiento de los PA de síntesis química a lo largo del periodo de estudio se complementa con una mirada a su participación dentro de cada grupo terapéutico, con referencia a los 218 PA a los cuales se les otorgó protección de datos.

**Tabla 54. Participación en ventas, por unidades, de PA de síntesis química, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019**

| Grupo | 2012 (%) | 2013 (%) | 2014 (%) | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | 2018 (%) | 2019 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 96 | 93 | 81 | 70 | 73 | 69 | 65 | 69 |
| B | 100 | 99 | 98 | 99 | 99 | 98 | 98 | 98 |
| C | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99 |
| D | | | | | | | | 0 |
| G | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| H | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| J | 84 | 88 | 98 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| L | 30 | 20 | 30 | 31 | 30 | 31 | 30 | 31 |
| M | 100 | 98 | 97 | 97 | 95 | 94 | 93 | 92 |
| N | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| R | 64 | 75 | 79 | 75 | 69 | 63 | 69 | 63 |
| S | 23 | 56 | 55 | 58 | 64 | 62 | 57 | 42 |
| V | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Se podría considerar esta Tabla 54 como el complemento de la Tabla 52, que mostraba la información para los PA biológicos. Estos vendrían a indicar el resto de participación, correspondiente a PA de síntesis química, los que copan la totalidad de siete grupos terapéuticos (por encima de 98 %) y comparte con PA biológicos los restantes seis mostrados en el cuadro. Resalta el crecimiento en participación dentro del grupo de órganos de los sentidos (S).

*Participación porcentual de las ventas en valor de PA de síntesis química según su ATC en el total de los productos protegidos de su correspondiente grupo*

De igual manera, la información de la Tabla 55 corresponde al complemento de la Tabla 53 que mostraba la participación en valores de ventas para los PA biológicos. En este caso, los PA de síntesis química copan cinco grupos terapéuticos (98 % o 100 %): sistema cardiovascular, genitourinario, productos hormonales

sistémicos, sistema nervioso y varios, quedando el resto en participación con los biológicos.

**Tabla 55. Participación en ventas, por valor, de PA de síntesis química, sobre 218 PA protegidos, 2012-2019**

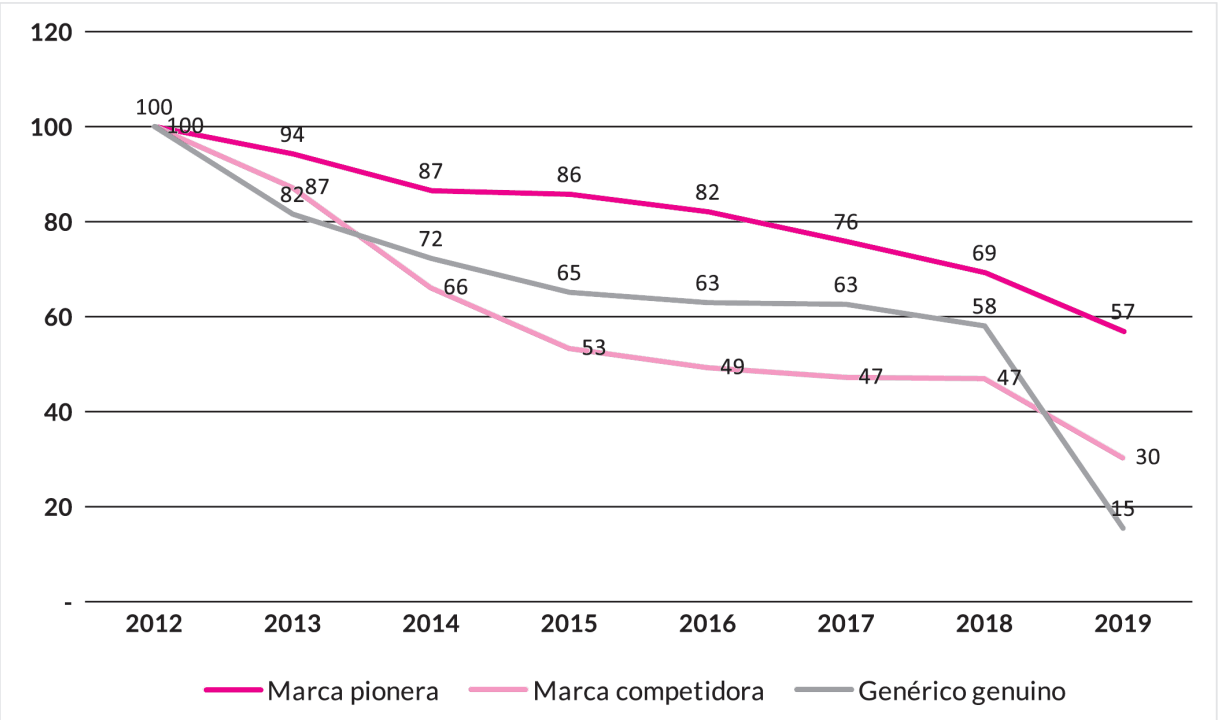
| Grupo | 2012 (%) | 2013 (%) | 2014 (%) | 2015 (%) | 2016 (%) | 2017 (%) | 2018 (%) | 2019 (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 55 | 51 | 42 | 37 | 44 | 43 | 39 | 43 |
| B | 88 | 87 | 81 | 85 | 87 | 86 | 87 | 85 |
| C | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 95 | 90 |
| D | | | | | | | | 0 |
| G | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| H | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| J | 94 | 96 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| L | 51 | 48 | 56 | 58 | 54 | 53 | 51 | 52 |
| M | 95 | 80 | 72 | 70 | 56 | 52 | 45 | 41 |
| N | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| R | 14 | 20 | 26 | 22 | 16 | 13 | 17 | 12 |
| S | 1 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 | 4 | 3 |
| V | 98 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 98 | 98 |

### *Evolución de precios de PA con protección de datos que enfrentaron competencia en el periodo*

Al vencer la protección de los datos de prueba existe la posibilidad de que entren al mercado productos que van a hacer competencia a los medicamentos pioneros. Este hecho no se presenta de manera inmediata, sino que existe un retardo para la aparición de nuevos productos. En general, se puede decir que el primer tipo de competencia en entrar al mercado corresponde a los medicamentos competidores de marca, algunos producidos por los mismos titulares de la protección con un nombre de fantasía, en una estrategia de permanencia de la exclusividad. Solo posteriormente —y con un retraso de en promedio siete

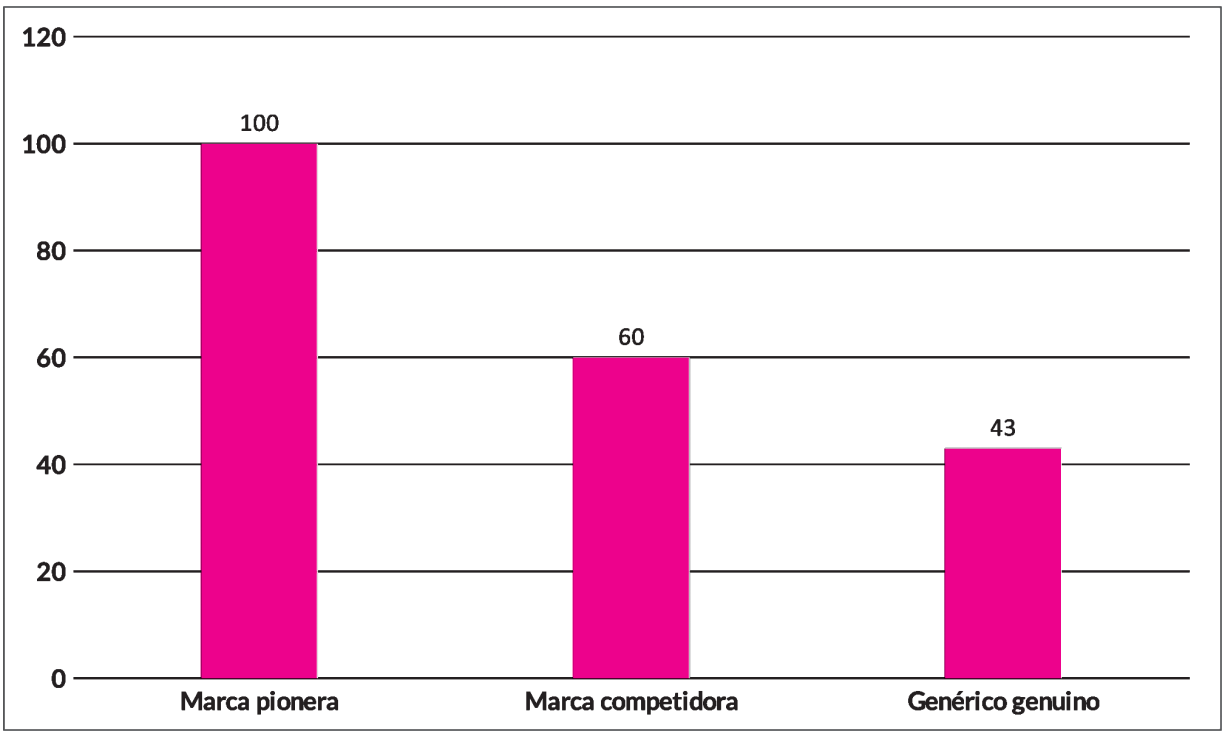
años—, ingresan al mercado los medicamentos genéricos genuinos, que portan la denominación común internacional (DCI) del PA. Como se planteó más arriba, lo que se espera es que la entrada de competencia haga bajar los precios en general. El Gráfico 19 muestra la tendencia que de este hecho se puede evidenciar en la información trabajada para este estudio.

**Gráfico 19. Índice promedio de evolución de precios a valores constantes de 2015, durante 2012-2019, según categoría de producto para la competencia (2012 = 100)**




El Gráfico 19 muestra cómo a lo largo del periodo de análisis el orden del comportamiento del índice promedio de evolución de precios no corresponde al que sería de esperar: la menor tendencia a la baja es de los productos de marca pionera, pero la tendencia más firme a la baja es para las marcas competidoras, los productos genéricos genuinos se quedan en una tendencia media, a excepción del último año, cuando caen por debajo de los otros. Este comportamiento correspondería a la estrategia de copamiento del mercado de los laboratorios titulares de la protección, señalada anteriormente. No obstante, cuando se observan no las tendencias en el tiempo, sino los niveles de precios, es claro que los productos genéricos genuinos comportan el menor peso, como lo muestra el Gráfico 20.

**Gráfico 20. Niveles de precios de medicamentos según categoría de competidor, 2016**

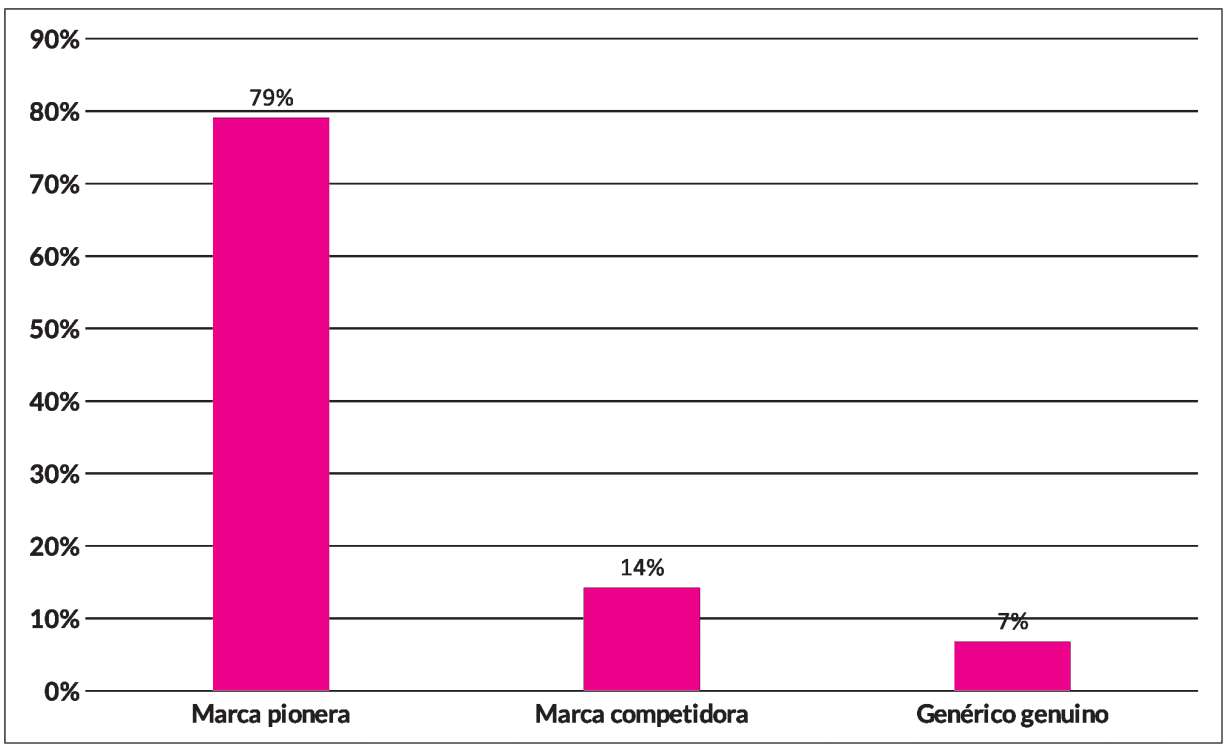



Si al precio del medicamento con marca pionera se le asigna el 100 %, el precio de la marca competidora vendría a corresponder a un 60 % y el del genérico genuino un 43 %, de acuerdo con un análisis efectuado a los precios de las tres categorías durante el periodo completo.

Ahora bien, el efecto total de estas diferencias se ve aminorado cuando se considera la participación, en promedio, de cada tipo de medicamento en las ventas totales. El Gráfico 21 (página siguiente) muestra este hecho.

De acuerdo con la información disponible del Sismed, para 2016, año para el cual hay más datos, las marcas pioneras abarcan el 79 % de los productos correspondientes a 17 PA, mientras las marcas competidoras lo hacen en un 14 % y los genéricos genuinos alcanzan el 7 %.

**Gráfico 21. Participación porcentual promedio en ventas de 17 PA, según categoría de competencia, 2016**




## 6.4. análisis de las posibles causas del retraso o inexistencia de competencia

Considerando el gran número de NEQ cuya protección de datos está vencida y aún no cuentan con competencia en el mercado, a continuación, se exploran algunos de los factores que pueden explicar el hecho de que no haya competencia en los casos identificados. Estos factores son:

- Protección de patente
- Influencia de las guías de práctica clínica en la exclusión de la competencia
- Aplicación de la regulación de productos biológicos
- Protección ampliada

### 6.4.1. Protección de patentes

Con el propósito de identificar las razones por las cuales no han entrado competidores al mercado, se adelantó un examen de las NEQ que han gozado de protección por patentes durante el periodo.

La Tabla 56 resume la cantidad de NEQ que han gozado de protección de datos vigente durante el periodo 2012-2019 y que a la vez son titulares de patente vigente, de acuerdo con su periodo de vigencia. No se encontró ningún caso en el que la protección del Decreto 2085 se extendiera más allá de la vigencia de la patente. Esta situación era de esperar, pues usualmente las patentes se solicitan muy temprano, en cuanto existe alguna indicación de que pueden ser eficaces en una patología, aunque después deban llevarse a cabo estudios clínicos fase II y fase III antes de solicitar registro sanitario. No debe olvidarse, sin embargo, que la protección de datos puede evitar el ingreso de competidores en caso de una licencia obligatoria, pues son mecanismos de protección independientes (Correa, 2002). En el caso de dos productos (erlotinib y aprepitant) se encontraron patentes ya expiradas.

**Tabla 56. NEQ con protección de datos vigente entre 2012-2019 y que tienen patente vigente**

| Situación patente | Cantidad NEQ | Porcentaje | Porcentaje sobre 174 NEQ con PD |
|---|---|---|---|
| Vence hasta 2025 | 17 | 33 | 9,8 |
| Vence desde 2026 hasta 2030 | 10 | 20 | 5,7 |
| Vence 2031 y más allá | 19 | 37 | 10,9 |
| Pendiente de examen de fondo* | 5 | 10 | 2,9 |
| Total PA con patente | 51 | 100 | 29,3 |

* Se incluyen las NEQ pendientes de examen de fondo, pues, aunque existe alguna probabilidad de que las solicitudes sean denegadas, esta es baja, lo que desestimula a potenciales competidores a correr el riesgo de ingresar al mercado y ser objeto de demandas posteriormente.

En la Tabla 57 se puede observar que más del 10 % de las NEQ con protección de datos vigente en algún momento entre 2012 y 2019, estarán protegidas por patente de invención más allá de 2030, lo que sin duda constituye un factor que retardará la entrada de competidores al mercado cuando venza la protección de datos. En promedio, esto sería un retraso de 9,5 años en la entrada de competencia al mercado, si bien existen rangos de hasta 18 años de retraso.

**Tabla 57. Vencimiento de protección de datos y de patente para NEQ con protección de datos vigente**

| Principio activo | Vencimiento protección de datos | Vencimiento patente |
|---|---|---|
| Ipilimumab | 27/04/2017 | 15/04/2036 |
| Nivolumab | 13/12/2021 | 15/04/2036 |
| Tofacitinib | 23/07/2018 | 22/11/2036 |
| Tapentadol | 8/08/2018 | 14 /06/2031 |
| Rilpivirina c | 6/09/2018 | 24/01/2031 |
| Ulipristal | 15/11/2018 | 07/11/2033 |
| Pertuzumab | 17/07/2019 | 19/10/2025 |
| Dapagliflozina | 12/03/2020 | 14/05/2023 |
| Olodaterol | 1/05/2020 | 18/04/2025 |
| Dolutegravir | 5/01/2020 | 23/01/2031 y 27/04/2026 |
| Obinutuzumab | 5/06/2020 | 10/09/2030 |
| Elvitegravir + cobicistat + tenofovir disoproxil fumarato + emtricibina | 14/07/2020 | 02/10/2032 |
| Daclatasvir | 12/08/2020 | 08/08/2027 |
| Fidaxomicina | 28/01/2021 | 14/01/2034 |
| Afatinib | 22/02/2021 | 11/10/2024 |
| Pirfenidona | 6/01/2022 | 13/07/2032 |
| Aclidinio | 14/03/2022 | 31/05/2025 |
| Sofosbuvir | 19/04/2021 | 25/03/2028 y 20/04/2024 |

| Principio activo | Vencimiento protección de datos | Vencimiento patente |
|---|---|---|
| Sofosbuvir + ledipasvir | 22/09/2022 | 13/09/2032 y 11/05/2030 |
| Vortioxetina | 10/04/2023 | 11/05/2036 |
| Palbociclib | 16/11/2023 | 24/05/2036 |
| Cobimetinib | 23/11/2023 | Pendiente de examen de fondo |
| Ocrelizumab | 27/02/2024 | 10/09/2030 |
| Avelumab | 2/01/2025 | Pendiente examen de fondo |
| Carfilzomib | 10/10/2020 | Pendiente examen de fondo |
| Regorafenib | 21/05/2024 | 05/09/2033 |
| Elbasvir + grazoprevir | 21/01/2024 | 25/03/2030 |

El caso del daclatasvir es muy particular. Aunque su uso en combinación con sofosbuvir ha demostrado ser un tratamiento pangenotípico para la hepatitis C, es decir, que es eficaz contra todos los genotipos del virus, el daclatasvir debió enfrentar la competencia de las combinaciones de sofosbuvir con ledipasvir y con velpatasvir, productos que Gilead ofrece en combinación fija en una sola tableta. Sin duda, eso representa alguna ventaja en términos de adherencia y facilidad de tratamiento, ventaja que Gilead ha maximizado para desplazar los tratamientos que exigían la combinación de sofosbuvir con el daclatasvir de Bristol. En muchos países, en los que las patentes no fueron concedidas (Argentina, Brasil, India) rápidamente se ofrecieron en el mercado combinaciones de genéricos de sofosbuvir + daclatasvir a dosis fija, en una sola tableta (Clinton Health Access Report, 2020). Finalmente, Bristol optó por "retirarse" del mercado asegurando que no confrontaría a quienes quisieran infringir sus patentes, y en el caso de Colombia, no continuó pagando la anualidad de la patente y además incluyó al país entre los beneficiarios de la licencia voluntaria depositada en el Medicines Patent Pool (Medicines Patent Pool, 2015).

Gilead consolidó su monopolio en el país mediante la negociación con el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) de un precio especial para su combinación sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa®), producto que el Ministerio de Salud decidió adquirir mediante compra centralizada desde 2017 a un precio de aproximadamente USD 4.500 por tratamiento. Este Fondo ofrece una combinación genérica de sofosbuvir + daclatasvir a un precio de USD 150, que Colombia no puede adquirir por causa de las patentes. En octubre de 2015, IFARMA solicitó al Ministerio que estos antivirales de acción directa fueran declarados de interés público para proceder a otorgar licencias obligatorias o utilizar la figura del uso público no comercial (Regálate un M1nuto, 2018). Sin embargo, la solicitud ha completado 5 años en estudio y aún no hay una respuesta.

Es de interés señalar que al cruzar las NEQ presentes en el anexo 3 y la Tabla 57, se encuentra que de las 108 NEQ cuya protección de datos ya venció, pero que aún no tienen competidor en el mercado, para seis de ellos (el 5,6 %) una de las razones para no contar con competencia puede deberse a la protección por la patente vigente. Esas NEQ son ipilimumab, tofacitinib, tapentadol clorhidrato, rilpivirina clorhidrato, ulipristal acetato y pertuzumab.

Al hacer la búsqueda en la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) de las solicitudes de patente, se menciona la existencia de oposiciones a las solicitudes, algunas de ellas exitosas. Se trata de un recurso previsto en la normativa vigente, que permite que un ciudadano cualquiera, que considere que la solicitud no se ajusta a los criterios y reglamentos sobre patentes y que podría, de ser concedida, otorgar un inmerecido monopolio, presentar sus argumentos pagando una tasa por ese trámite y quedando vinculado al proceso administrativo. En general, este recurso legal se ha considerado internacionalmente como una forma de mejorar la calidad de las patentes.

El porcentaje de éxito de las oposiciones no es menor. De un total de 85 solicitudes de patente, en el grupo de productos protegidos, se presentaron oposicio-

nes en 22, de las cuales 3 están pendientes y 11 fueron exitosas, en el sentido de que las patentes fueron negadas, lo que significa un 58 % de éxito para esta práctica. Sin duda estos éxitos se traducen en que la competencia, que algunos consideran un derecho de los ciudadanos, se ve favorecida. Al mismo tiempo, esto refleja una actitud bastante laxa de la SIC al examinar las solicitudes de patente, hecho que ha sido criticado en espacios académicos desde hace varios años (Lizarazo, 2015). Sin embargo, cabe preguntar si estas oposiciones obedecen a una estrategia gremial o más bien a la decisión de empresas específicas que invierten en esta actividad con expectativas comerciales.

### 6.4.2. Aplicación del Decreto 1782 de 2014. Regulación de productos biológicos

En el caso de productos biológicos, ninguno ha tenido competencia después de vencido el periodo de protección de datos de prueba. Es evidente que esta diferencia no puede atribuirse al Decreto 2085. La ausencia de competencia en los productos biológicos más allá de los 5 años de protección se debe, de acuerdo con nuestro criterio, a la presión ejercida por la industria farmacéutica de innovación por una regulación diferenciada para este tipo de productos, que permite agregar una nueva modalidad de restricción a la competencia. El resultado ha sido que los productos de origen biológico han ido conquistando una participación creciente en el mercado farmacéutico en Colombia y en el mundo, y que, por esa virtual ausencia de competidores, sus precios son de los más altos.

Esta regulación diferenciada tiene un fundamento falaz. En primer lugar, por cuanto la diferenciación con las moléculas denominadas de síntesis química es artificial, en la medida en la que todos los procesos biológicos son procesos de síntesis química. Unos suceden en recipientes y los otros en organismos vivos, pero en ambos casos se trata de reacciones químicas (Restrepo y Delgado, 2015).

En segundo lugar, no hay duda de que los productos de origen biológico, en general, corresponden a moléculas grandes con una mayor complejidad en su

arquitectura y su disposición espacial, cuando se comparan con las de síntesis química. La variabilidad en la estructura, la composición y la orientación espacial de las moléculas de origen biológico es mayor a la de las pequeñas moléculas de "síntesis química". Es verdad que pequeños cambios en los procesos de producción de las grandes moléculas de origen biológico pueden incrementar esa variabilidad. Eso permitió acuñar la afirmación según la cual

> *en los productos de síntesis química se pueden hacer copias idénticas de las moléculas originales. Son productos genéricos. Sin embargo, en las moléculas de origen biológico no es posible hacer copias idénticas. Por eso en biológicos no hay genéricos. se habla de Biosimilares. ( European Medicines Agency —*EMA*—, 2012)*

Con este argumento, se "construyó" la noción de los *biosimilares*, productos que, al tener diferencias estructurales, no era posible asumir que esas diferencias no se tradujeran en diferentes respuestas terapéuticas, o en diferentes reacciones adversas, particularmente respuestas inmunológicas.

En realidad, la variabilidad es inherente a los procesos químicos y la afirmación de que en productos de síntesis química se pueden hacer copias idénticas no es exacta. Sería pretender que las moléculas pequeñas son esquemas dibujados en un papel, de las cuales es posible hacer fotocopias. Las moléculas pequeñas son tridimensionales y no se componen de átomos estáticos (Velásquez, 2017). Lo que es verdad es que la variabilidad se incrementa al incrementar el tamaño y la complejidad de las moléculas. En estricto sentido, esta variabilidad sería un problema aplicable al uso de cualquier molécula grande y compleja, que se incrementa al utilizar estas moléculas en seres humanos, cuya variabilidad es suficientemente conocida. La estrategia regulatoria ha sido trasladar toda la carga de la variabilidad a los productos competidores. En otras palabras, la carga de la variabilidad solo se ha considerado relevante para limitar el ingreso de competidores y no, por ejemplo, para ejercer una farmacovigilancia rigurosa a los innovadores (Schiestl *et al.*, 2020).

Esta argumentación fue utilizada para una campaña muy agresiva, para conseguir una reglamentación que, sobre todo, impusiera una exigencia de estudios clínicos de eficacia comparativa y de inmunogenicidad, antes de la expedición de un registro sanitario a un competidor. Estudios clínicos que no solamente significan un costo importante, sino que además implican retrasos en la entrada al mercado para la competencia. La campaña fue tan agresiva, que la propia Organización Mundial de la Salud (OMS), inicialmente reticente a estas propuestas, terminó adoptando y respaldando esta aproximación a la reglamentación de productos biológicos (World Health Organization —WHO—, 2018). El resultado llevó a que tanto la EMA como la FDA hayan adoptado esquemas de reglamentación basados en el concepto de biosimilares, es decir, exigiendo estudios clínicos a los competidores.

En Colombia, el debate por una reglamentación especial para los productos de origen biológico fue igualmente intenso y agresivo y tomó entre 8 y 10 años. Las organizaciones de la sociedad civil, entre ellas IFARMA y Misión Salud, defendieron una reglamentación pro competitiva, presentando múltiples documentos de análisis y múltiples propuestas. El Ministerio de Salud adoptó un esquema transparente y abierto, producto del cual, el 18 de septiembre de 2014 se promulgó el Decreto 1782. Este decreto, que en palabras contenidas en los considerandos, busca una reglamentación pro competitiva sin sacrificar la calidad ni la seguridad, ni la eficacia en defensa de los ciudadanos, no contempla el término *biosimilares* y previó un mecanismo: la ruta abreviada, que permite otorgar registro a un competidor exonerando de la presentación de los estudios clínicos (Minsalud, 2014).

A pesar del tiempo transcurrido desde la promulgación del decreto hasta hoy no se ha registrado ningún competidor por la ruta abreviada. La Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y Desarrollo (Afidro) ha demandado los artículos del decreto que hacen referencia a esta ruta, y el Invima, sometido a presiones desde la Conferencia Sanitaria de Armonización, ha mostrado re-

sistencia a su aplicación pro competitiva. El decreto se demoró en su aplicación por retrasos en la expedición de las guías de inmunogenicidad, comparabilidad y gestión del riesgo que completaron 5 años, a pesar de que el Decreto previó plazos de un año (Misión Salud-IFARMA, 2015).

El resultado de esta agresiva campaña por una regulación excluyente consiste en que, tanto en Colombia como en el mundo entero, los productos biológicos mantienen una exclusividad adicional a la otorgada por la protección a los datos o a la otorgada por patentes, que han hecho que conquisten una fracción relevante y creciente del mercado, con muy altos precios. Al mismo tiempo ha producido un fenómeno de segmentación de la industria de productos competidores a nivel global, pues son pocos los fabricantes que pueden competir con esas restricciones. Al ser pocos, la competencia es ineficiente pues los precios se ubican muy cerca de los precios de los productos pioneros con lo que los ciudadanos y los sistemas de salud son los perdedores (Restrepo y Delgado, 2015).

### 6.4.3. Protección ampliada

Un fenómeno de interés que se detectó en este estudio es la estrategia de las compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras de productos originales para mantener en el tiempo la posición dominante en el mercado, obtenida gracias a la protección de datos de prueba, que puede denominarse "ampliación de la protección". Esta estrategia consiste en buscar que la protección otorgada a una NEQ pueda "ampliar" el mercado en el cual la exclusividad puede ser ejercida mediante el recurso de ofrecer una nueva concentración o forma farmacéutica, o una nueva indicación terapéutica. Otra forma de ampliación de la protección, constatada en varios casos, consiste en combinar una NEQ protegida con otro principio activo, pues la combinación gozará de protección, aunque el otro principio activo se encuentre en el dominio público. Un buen ejemplo lo constituye la combinación de las gliptinas protegidas, que están protegidas, con metformina. Estas estrategias le permiten al laboratorio titular ampliar el cubri-

miento del mercado antes de que se presente competencia. La Tabla 58 muestra la cantidad de productos que gozan de protección simple y ampliada con ventas más allá de su periodo de protección, así como el porcentaje que les corresponde a estos últimos en relación con los de protección simple, lo que pone en evidencia que se trata de una práctica extendida.

**Tabla 58. Cantidad y porcentaje de productos con protección ampliada en el mercado, 2012-2019**

| Año | Protección simple | | Protección ampliada | | Porcentaje ampliada a simple | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | NEQ (a) | Productos (b) | NEQ (c) | Productos (d) | NEQ (c/a) | Productos (d/b) |
| 2012 | 78 | 155 | 21 | 44 | 26,9 | 28,4 |
| 2013 | 79 | 154 | 24 | 52 | 30,4 | 33,8 |
| 2014 | 71 | 147 | 17 | 30 | 23,9 | 20,4 |
| 2015 | 82 | 154 | 18 | 36 | 22,0 | 23,4 |
| 2016 | 87 | 158 | 18 | 35 | 20,7 | 22,2 |
| 2017 | 82 | 149 | 16 | 33 | 29,5 | 22,1 |
| 2018 | 81 | 143 | 13 | 33 | 16,0 | 23,1 |
| 2019 | 85 | 132 | 10 | 22 | 11,8 | 16,7 |

Del anterior cuadro se puede concluir que, durante el periodo en análisis, la cantidad de productos que gozaron de protección ampliada corresponden en promedio a una cuarta parte de los productos con protección simple. No obstante, en cuanto al monto de las ventas realizadas en el periodo, el peso relativo de la protección ampliada sobre el total de ventas (protección simple y ampliada) más allá del periodo de protección es del 6,2 % en promedio anual, como muestra la Tabla 59.

**Tabla 59. Valor del mercado de productos protegidos, con protección ampliada (millones de pesos corrientes y porcentajes) 2012-2019**

| Año | Protección simple | Protección ampliada | Total | Protección ampliada sobre total (%) |
|---|---|---|---|---|
| 2012 | 365.835 | 31.253 | 397.088 | 7,9 |
| 2013 | 446.262 | 34.033 | 480.295 | 7,1 |
| 2014 | 449.418 | 12.919 | 462.337 | 2,8 |
| 2015 | 516.649 | 27.760 | 544.409 | 5,1 |
| 2016 | 630.001 | 42.648 | 672.648 | 6,3 |
| 2017 | 644.538 | 51.170 | 695.707 | 7,4 |
| 2018 | 744.688 | 51.098 | 795.787 | 6,4 |
| 2019 | 977.469 | 63.675 | 1.041.133 | 6,1 |
| Total | 4.774.860 | 314.555 | 5.089.415 | 6,2 |

En la Tabla 60 se muestran los casos en los que hay un producto del laboratorio y marca pioneros, en una nueva concentración no especificada en la protección; los casos de ampliación por nueva marca, es decir, cuando el laboratorio titular de la protección lanza al mercado un nuevo producto de la molécula protegida se muestran en la Tabla 61. Allí mismo se pueden evidenciar los casos en los cuales el nuevo producto contiene la molécula protegida más otro principio activo.

Tanto en la Tabla 60 como en la Tabla 61, se toman como referencia los productos durante el tiempo que ha estado vigente la protección de datos de prueba, para captar justamente el fenómeno de ampliación "de facto" de los periodos de protección.

**Tabla 60. Casos de protección ampliada por nueva concentración y nueva marca, 2003-2019**

| | Ampliación por nueva concentración | Marca nueva concentración |
|---|---|---|
| 1 | Adalimumab* | Humira |
| 2 | Omalizumab* | Xolair |
| 3 | Levetiracetam* | Keppra |
| 4 | Pregabalina* | Lyrica |
| 5 | Tadalafil* | Cialis |
| 6 | Atomoxetina* | Strattera |
| 7 | Duloxetina* | Cymbalta |
| 8 | Atazanavir* | Reyataz |
| 9 | Dasatinib | Sprycel |
| 10 | Dabigatrán | Pradaxa |
| 11 | Etravirina | Intelence ® |
| 12 | Rivaroxaban | Xarelto |
| 13 | Daptomicina | Cubicin® |
| 14 | Atosiban | Tractocile |
| 15 | Raltegravir | Isentress |
| 16 | Nilotinib | Tasigna |
| 17 | Posaconazol | Noxafil® |
| 18 | Tocilizumab | Actemra® |
| 19 | Lacosamida | Vimpat® |
| 20 | Saxagliptina | Onglyza |
| 21 | Pazopanib | Votrient |
| 22 | Cinacalcet | Mimpara® |
| 23 | Ticagrelor | Brilinta® |
| 24 | Prucaloprida | Resolor® |
| 25 | Abiraterona | Zytiga® |
| 26 | Apixaban | Eliquis ® |
| 27 | Ruxolitinib | Jakavi |
| 28 | Tofacitinib | Xeljanz® |
| 29 | Tapentadol | Palexis® |
| 30 | Belimumab | Benlysta |

* Protección de datos concedida antes de 2007.

**Tabla 61. Casos de protección ampliada por nueva marca del laboratorio titular de la protección de datos 2003-2019**

| | Ampliación por nueva marca | Marca(s) nueva(s) | Comentario nueva marca |
|---|---|---|---|
| 1 | Everolimus* | Afinitor | Caso de ampliación por nueva indicación, Certican está protegido e indicado cómo inmunosupresor. Afinitor del mismo laboratorio está indicado cómo antineoplásico. Estado del registro: "vigente" |
| 2 | Pregabalina* | Alond | Estado del registro: "Temp. no comerc** - Vigente" |
| 3 | Tadalafil* | Vayaplin | Estado del registro: "Perdida Fuerza Ejec"*** |
| 4 | Alemtuzumab* | Lemtrada | Estado del registro: "En trámite renov"**** |
| 5 | Sevelamer* | Renvela | Estado del registro: "Perdida Fuerza Ejec" |
| 6 | Deferasirox* | Jadenu | Estado del registro: "Vigente" |
| 7 | Olmesartan* | Olmetecanlo | La nueva marca contiene amlodipino |
| | | | Estado del registro: "Vigente" |
| 8 | Exenatida | Bydureon | Estado del registro: "Vigente" |
| 9 | Sitagliptina | Ristaben/ janumet / ristaben met | Existe una nueva marca solo con sitagliptina y otras con metformina. |
| | | | Estado del registro: "Perdida Fuerza Ejec" |
| 10 | Etoricoxib | Exinef | Estado del registro: "Perdida Fuerza Ejec" |
| 11 | Vildagliptina | Galvus - met | La nueva marca contiene metformina |
| | | | Estado del registro: "Vigente" |
| 12 | Saxagliptina | Kombiglyze xr | La nueva marca contiene metformina |
| | | | Estado del registro: "Vigente" |
| 13 | Eltrombopag | Revolade | Estado del registro: "Vigente" |
| 14 | Indacaterol | Oslif breezhaler / ultibro breezhaler | Existe una nueva marca solo de indacaterol y otra con glicopirronio. |
| | | | Estado del registro OSLIF: "Vencido" |
| | | | Estado del registro ULTIBRO: "Vigente" |
| 15 | Denosumab | Xgeva | Estado del registro: "En trámite renov" |
| 16 | Linagliptina | Glyxambi / trayenta duo | Existe una nueva marca con empagliflozina y otra con metformina |
| | | | Estado del registro GLYXAMBI: "Vigente" |
| | | | Estado del registro TRAYENTA DUO: "Vigente" |
| 17 | Liraglutida | Saxenda | Estado del registro: "Vigente" |

* Protección de datos concedida antes de 2007. ** "Temp. no comerc": Temporalmente no comercializable.
*** "Perdida Fuerza Ejec": Pérdida de la fuerza ejecutoria. **** "En trámite renov": En trámite de renovación.

En consideración de los anteriores análisis, si bien no puede afirmarse que se trata de comportamientos ilegales, se puede sostener que constituyen una suerte de competencia desleal que perjudica a los ciudadanos y al sistema de salud, en primer término, y ciertamente a los potenciales competidores, en magnitudes que no debieran ser ignoradas.

## 6.5. Análisis de casos particulares de PA de alto impacto económico

Como se ha podido ver a lo largo de este informe, en el universo farmacéutico existen principios activos que se distinguen por tener un comportamiento diferencial con respecto al precio de sus productos y las cantidades vendidas y que por lo tanto tienen particular importancia por su efecto sobre el gasto que debe asumir el sistema de salud. En esta sección se examinan algunos grupos terapéuticos y medicamentos individuales que responden a estas características.

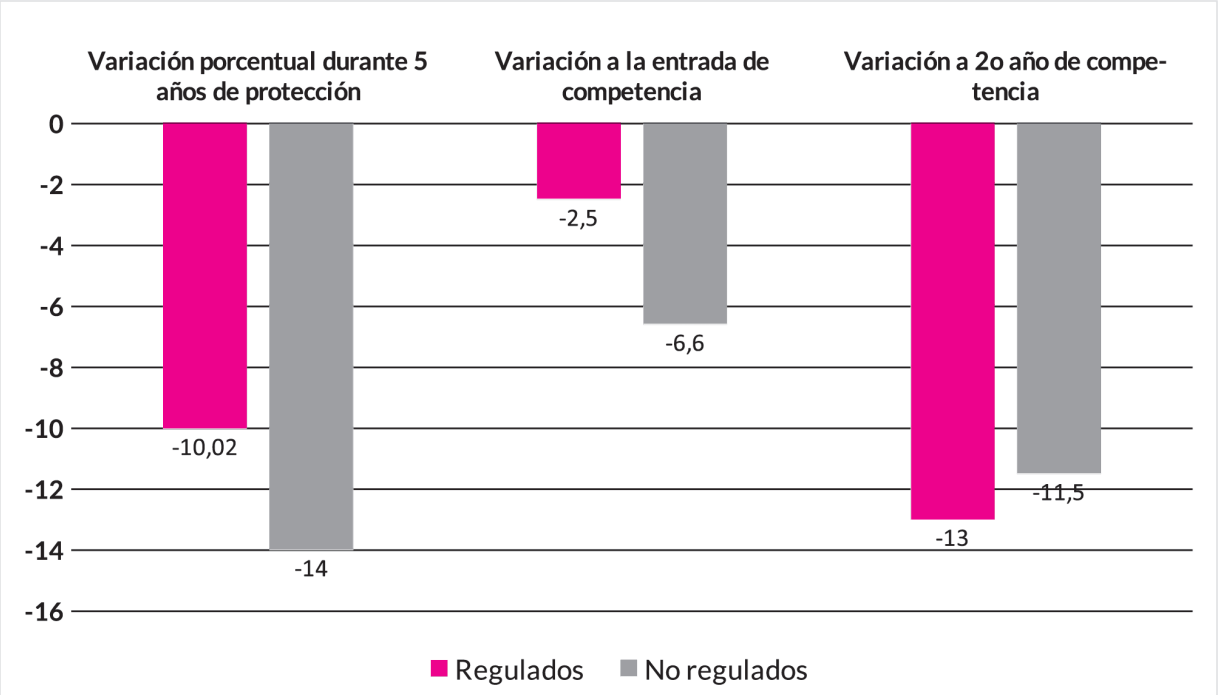
### *6.5.1. Grupo terapéutico L (anticancerígenos)*

Conjunto de particular interés por su importancia terapéutica y por los recursos financieros utilizados para la investigación que se realiza en los países avanzados, debido a la incidencia para la salud de su población. Pero también para países como Colombia, en donde cada vez es mayor la prevalencia de enfermedades de esta naturaleza.

*Comportamiento de los precios de PA del grupo terapéutico L (anticancerígenos) en diferentes horizontes de la protección y competencia*

Los precios de esta categoría de medicamentos tendieron a la baja durante los cinco años que duró su protección, al igual que cuando esta venció y entraron competidores, como se muestra en el Gráfico 22.

**Gráfico 22. Variación porcentual promedio de los precios de PA antineoplásicos con protección de datos en diferentes horizontes de la protección y competencia, 2012-2019**




Durante los cinco años de protección, los medicamentos sin regulación de precios disminuyeron sus precios en mayor porcentaje (–14 %) de lo que experimentaron los regulados (–10 %). A la entrada de competencia se mantiene el comportamiento diferencial, pero en menor proporción para ambos casos. Sin embargo, al segundo año de la entrada de competencia la variación se da en mayor proporción en los PA regulados (–13 %), que reaccionan así a la presión regulatoria, pero también a la competencia que ahora enfrentan.

De nuevo se logra apreciar el efecto tardío que tiene la competencia sobre los precios de los pioneros, debido a la imposibilidad de que el competidor abarque un segmento significativo del mercado durante su primer año. Ejemplos de ese comportamiento en este grupo son clofarabina, decitabina y dasatinib.

Hay que señalar que en el caso de los PA antineoplásicos protegidos, se introducen al mercado productos competidores al cabo de 2,7 años, en promedio, una vez vence la protección de datos, dentro de un rango de uno a ocho años. Por demás, de los 32 PA protegidos contemplados para este análisis, a 2019 un total de 25 (80,6 %) aún no enfrentaban competencia.

*Evolución de los precios de productos grupo terapéutico L (anticancerígenos)*

El Gráfico 23 (página siguiente) muestra que durante el periodo en referencia los precios de estos productos tuvieron un comportamiento descendente, con una mayor disminución en el caso de los productos regulados. En efecto, el índice promedio de los precios de estos últimos desciende un 32,7 %, en términos reales, con mayor énfasis (18,8 %) en 2014, año en que empieza a tener efecto el control de precios. Los PA no regulados descienden más suavemente durante los ocho años y alcanzan un 22,5 % hacia 2019.

El único de los 79 PA antineoplásicos que tuvo alza en su precio de producto pionero durante el periodo de análisis fue ruxolitinib (no regulado, un 45,9 %).

*Evolución de las ventas en cantidades de productos grupo terapéutico L (anticancerígenos)*

Tendencia contraria a la de los precios muestran las cantidades vendidas a lo largo de los ocho años, como se observa en el Gráfico 24.

En este caso, el crecimiento de las cantidades vendidas de PA regulados se multiplicaron por 14 veces desde el inicio del periodo, mientras que las de los PA no regulados apenas se quintuplicaron. Los PA que más aumentaron sus unidades vendidas fueron panitumumab, regulado (157 veces); abiraterona, regulado (54 veces), y Golimumab, regulado (39 veces). Un análisis particular se realizará a estos dos últimos PA más adelante en este informe.

**Gráfico 23. Índices promedio de la evolución de precios, a precios constantes de 2015, de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**

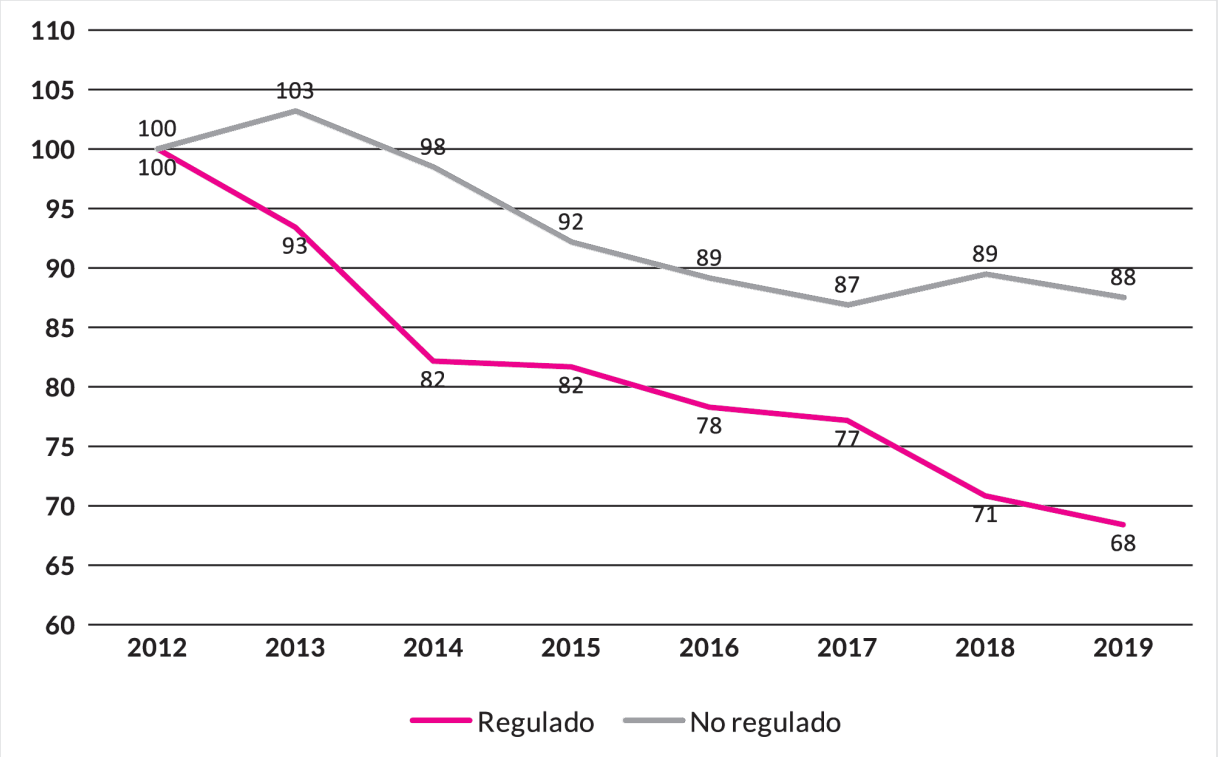
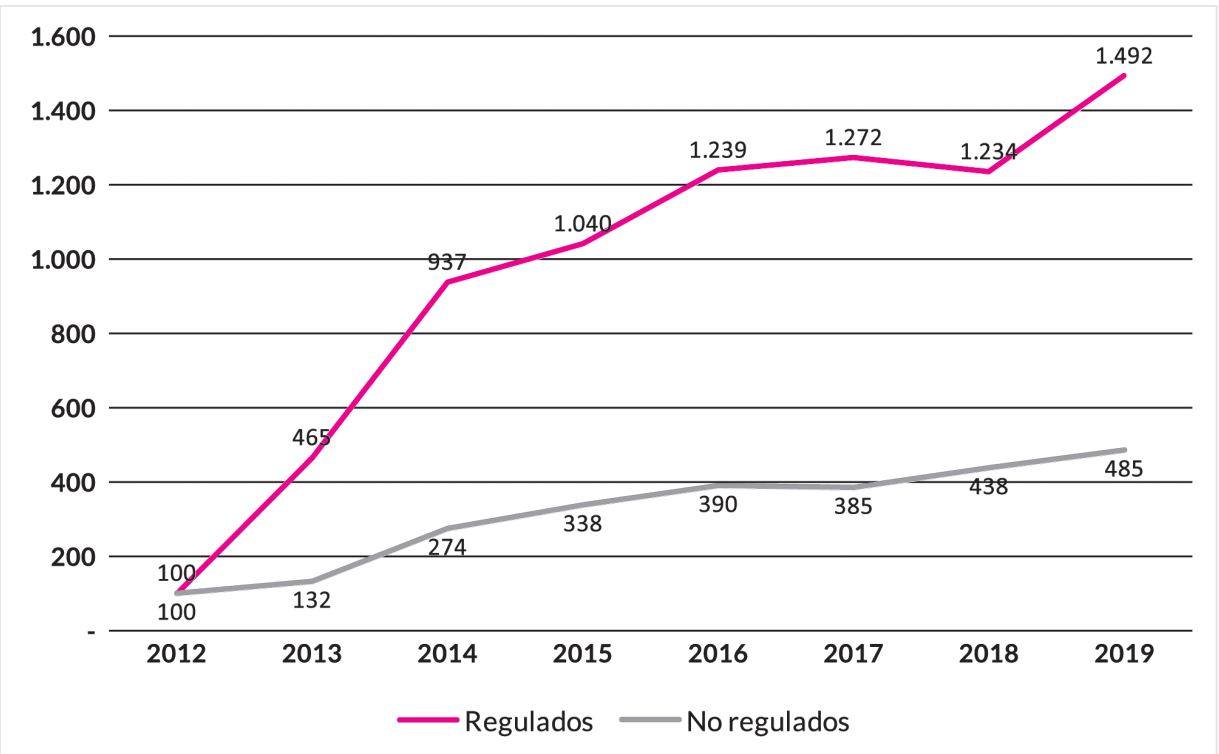


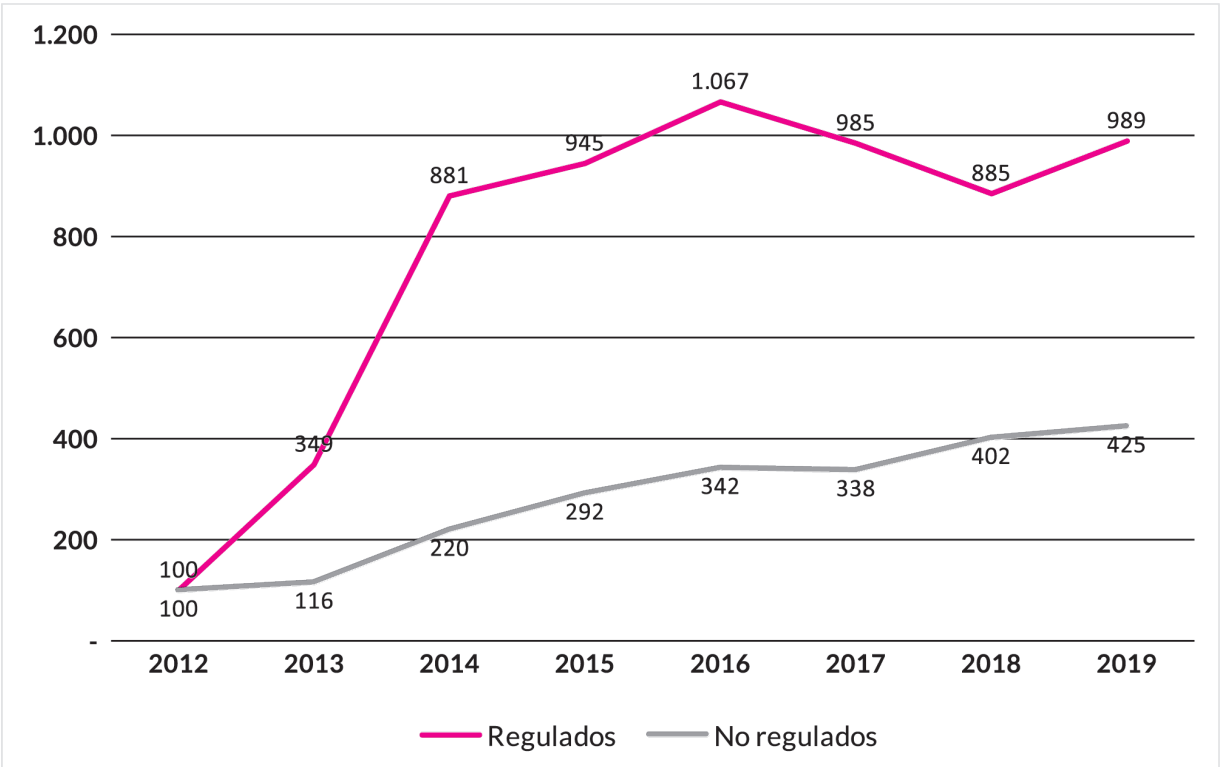

**Gráfico 24. Evolución del índice promedio de cantidades vendidas de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**



*Evolución de las ventas en valor de productos grupo terapéutico L (anticancerígenos)*

El comportamiento de las ventas en valor de PA antineoplásicos mostró un comportamiento similar al de las ventas en cantidades, aunque con índices más bajos, como muestra el Gráfico 25.

**Gráfico 25. Evolución del índice promedio de ventas en valores de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**




Efectivamente, las ventas de PA regulados en valor se multiplicaron por 9 veces al final del periodo, mientras que las de los PA no regulados se cuadruplicaron.

Al igual que en cantidades vendidas, los PA que más crecieron fueron panitumumab (92 veces), abiraterona (41 veces) y golimumab (27 veces).

### 6.5.2. Grupo terapéutico J (antiinfecciosos)

Otro conjunto de principios activos de particular interés por la incidencia de las enfermedades infecciosas y parasitarias en países del llamado tercer mundo y para Colombia, en particular.

*Comportamiento de los precios de productos grupo terapéutico J (antiinfecciosos) en diferentes horizontes de la protección y competencia*

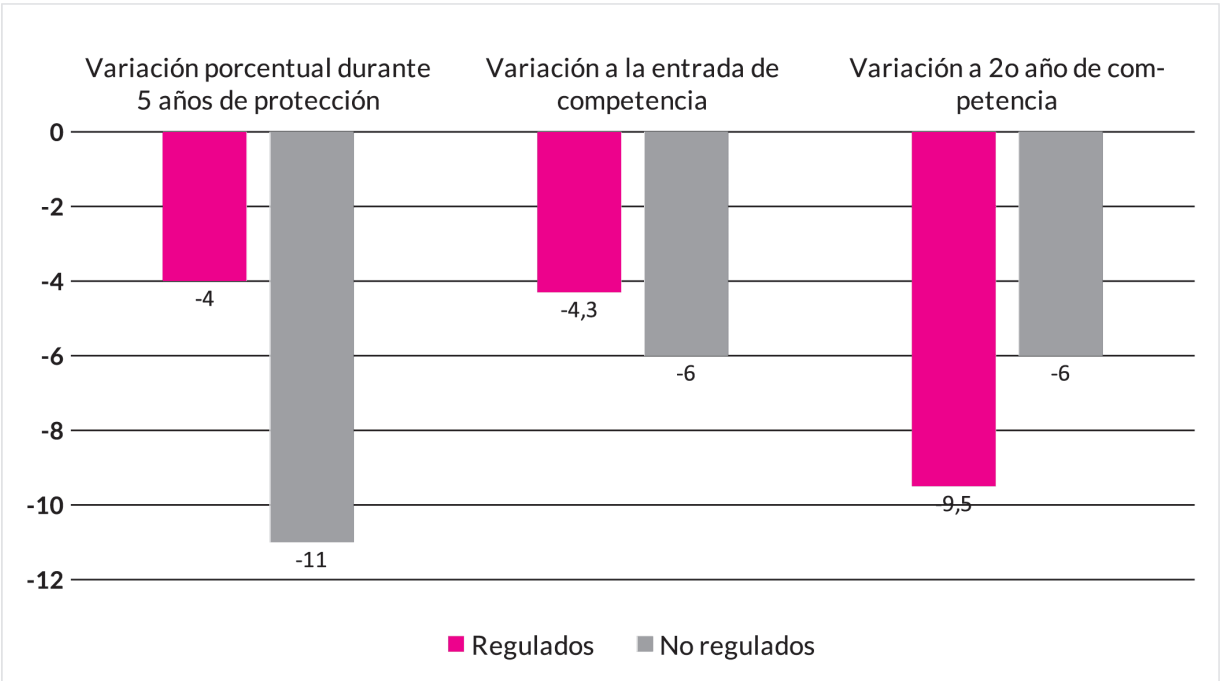
Los precios de esta categoría de medicamentos tendieron a la baja durante los cinco años que duró su protección, así como cuando esta venció y entraron competidores, como se muestra en el Gráfico 26.

En efecto, considerados los cinco años que gozaron de protección, los PA no regulados cayeron en mayor proporción (–11 %) que los regulados (–4 %). A la entrada de competidores, los PA que más vieron disminuir sus precios también fueron los no regulados (–6 %) frente a los regulados (–4,3 %). Pero al pasar dos años de competencia son los regulados los que más vieron caer su precios (–9,5 %) frente a los no regulados.

Cabe señalar que en el caso de los PA antiinfecciosos protegidos, la introducción al mercado de productos competidores tarda en promedio 4,2 años, una vez vence la protección de datos, con un rango de dos años los más tempranos a seis años los más tardíos. Por demás, de los 32 PA protegidos contemplados para este análisis a 2019, un total de 25 (80,6 %) aún no enfrentaban competencia.

Aunque para los no regulados no hay diferencia entre el impacto del primer y segundo año de competencia, para los regulados sí hay una diferencia significativa. Al igual que en los análisis anteriores, se encuentran casos como tigeciclina, doriperem o daptomicina, que permiten ilustrar ese comportamiento diferente.

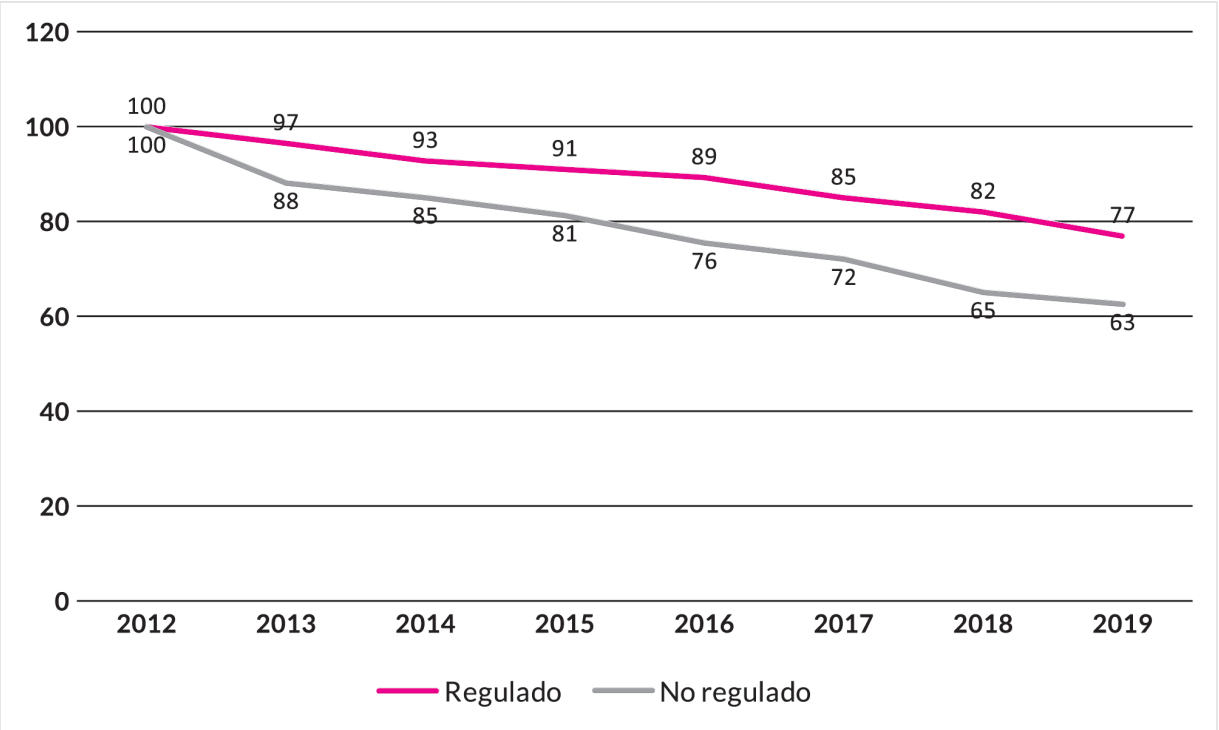
**Gráfico 26. Variación porcentual promedio de los precios de PA antiinfecciosos con protección de datos en diferentes horizontes de la protección y competencia, 2012-2019**




*Evolución de los precios de productos grupo terapéutico J (antiinfecciosos)*

En el Gráfico 27 se muestra que durante el periodo en referencia los precios de estos PA tuvieron un comportamiento descendente, pero a diferencia del promedio en conjunto de los PA protegidos, así como del grupo de anticancerígenos, con una mayor tendencia a la baja en el caso de los PA no regulados.

**Gráfico 27. Índices promedio de la evolución de precios, a precios constantes de 2015, de PA antineoplásicos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**

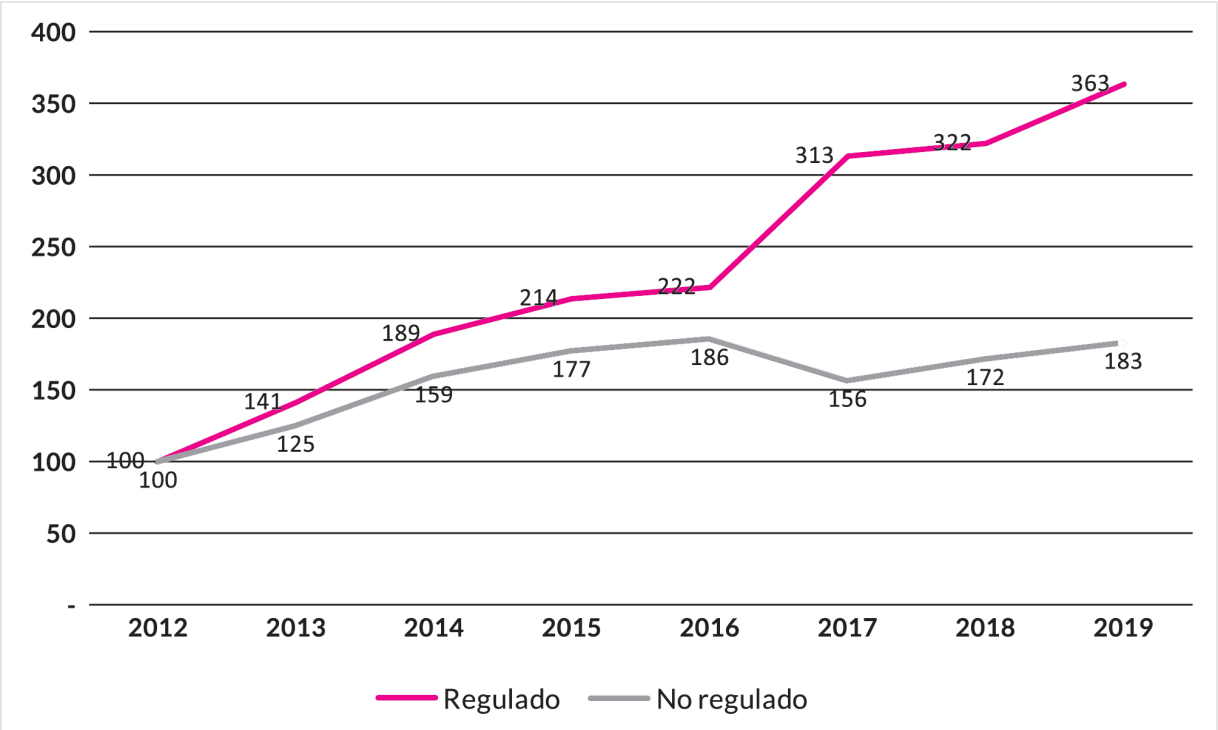



En efecto, el índice promedio de los precios de estos últimos desciende un 37,4 %, en términos reales, con mayor énfasis (12 %) en 2013, año en que empieza el control de precios. Los PA regulados descienden más suavemente durante los ocho años, alcanzando un 23 % hacia 2019. Hay que señalar que ninguno de los 32 PA incluidos en el análisis experimentó alza de precios.

### *Evolución de las ventas en cantidades de productos grupo terapéutico J (antiinfecciosos)*

Tendencia contraria a la de los precios muestran las cantidades vendidas a lo largo de los ocho años, como se observa en el Gráfico 28.

**Gráfico 28. Evolución del índice promedio de cantidades vendidas de PA antiinfecciosos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**

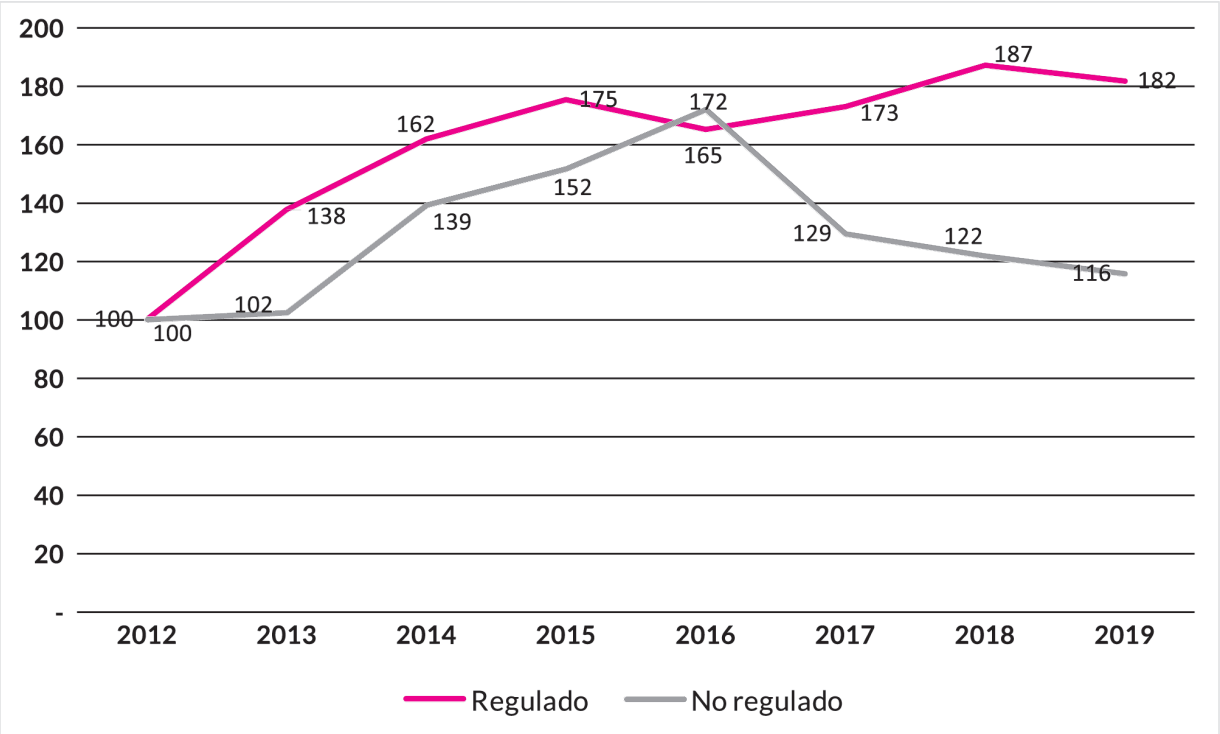



En este caso, el crecimiento de las cantidades vendidas de PA regulados se multiplicaron por 3,5 veces desde el inicio del periodo, mientras que las de los PA no regulados casi se duplicaron. Los PA que más aumentaron sus unidades vendidas fueron darunavir, regulado (11 veces), posaconazol, regulado (5 veces).

*Evolución de las ventas en valor de productos grupo terapéutico J (antiinfecciosos)*

Las ventas en valor de los PA antiinfecciosos muestran un comportamiento irregular, aunque también creciente, jalonadas por el aumento de las unidades vendidas, como muestra el Gráfico 29.

**Gráfico 29. Evolución del índice promedio de ventas en valores de PA antiinfecciosos, regulados y no regulados, 2012-2019 (2012 = 100)**




En efecto, las ventas en valor de los PA regulados exhiben un crecimiento sostenido y al final del periodo casi que se duplican. Por su parte, las ventas de PA no regulados terminaron casi en el mismo nivel del 2012, ante la caída en las ventas del PA doripenem.

### 6.5.3. Medicamentos para enfermedades raras

De acuerdo con el Ministerio de Salud (leyes 1392 de 2010 y 1438 de 2011, una enfermedad huérfana es

> *aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo) menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. (Minsalud, 2011)*

Los medicamentos desarrollados para atender estas enfermedades son de muy alto precio y por lo general el mercado local se encuentra desabastecido. En la información recabada para este estudio se encontró que dentro del mercado de PA protegidos se tienen identificadas cerca de 90 moléculas con indicación para este tipo de enfermedades las que, sin embargo, no cuentan con información muy detallada. Por este motivo, se seleccionaron algunos casos de alto impacto, que se presentan a continuación.

### 6.5.3.1. Medicamentos oncológicos de alto impacto para neoplasias y cánceres de baja prevalencia

Cinco medicamentos pertenecientes al grupo L (antineoplásicos) corresponden a productos de alto impacto sobre el sistema de salud por el alto costo que implican. Dado su precio y el valor total de ventas en el periodo, en conjunto, coparon el 20 % del valor de las ventas de su grupo en 2019. La Tabla 62 muestra la composición porcentual de las ventas de estos PA.

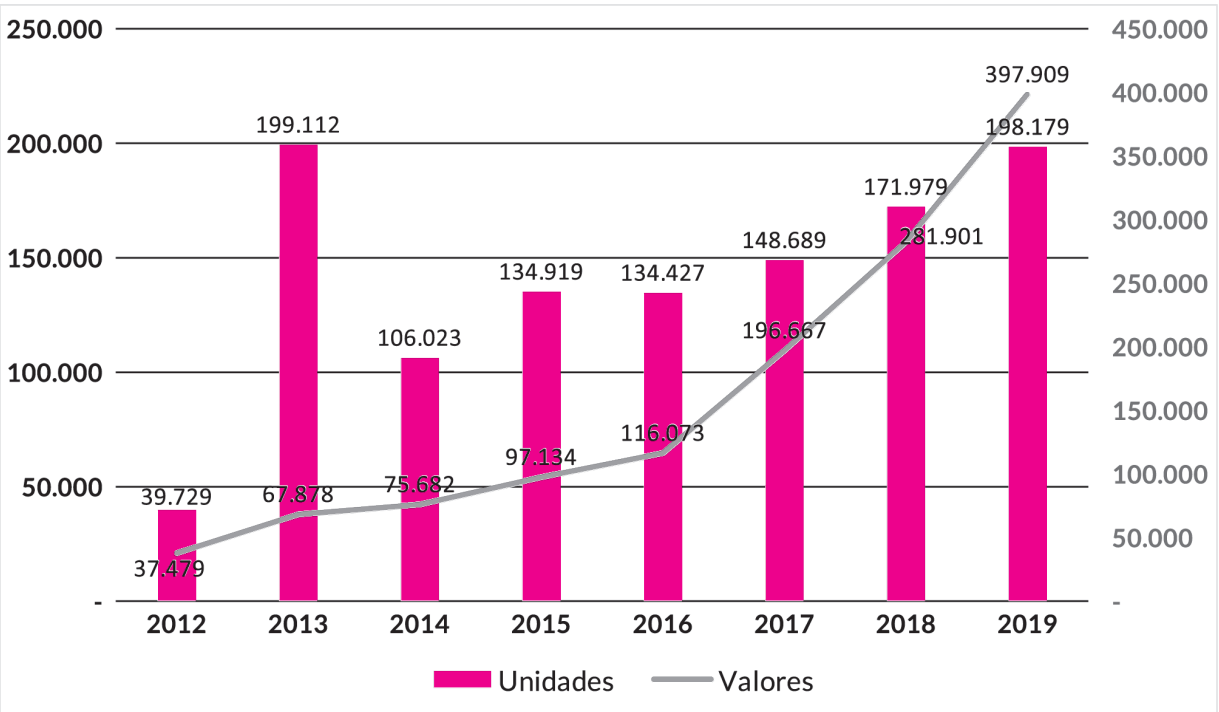
**Tabla 62. Ventas en valor de 5 PA oncológicos de mayor impacto, 2012 a 2019 (millones de pesos constantes de 2015)**

| Código ATC | Principio activo | Total ventas 2012-2019 | Distribución porcentual |
|---|---|---|---|
| L01EL01 | Ibrutinib | 135.317 | 11 |
| L01XC07 | Bevacizumab | 710.132 | 56 |
| L01XC17 | Nivolumab | 133.983 | 11 |
| L01XC18 | Pembrolizumab | 151.799 | 12 |
| L02BB04 | Enzalutamida | 139.489 | 11 |
| Total | | 1.270.723 | 100 |

Es de resaltar que un solo PA abarcó más de la mitad del valor total de las ventas de estos cinco PA.

El Gráfico 30 ilustra el comportamiento del total de las ventas, en unidades y en valores, de estos cinco PA a lo largo del periodo. Nótese el monto atípico en 2013, que corresponde a las unidades vendidas de bevacizumab. Los valores, en cambio, muestran un crecimiento suave hasta 2016, año en el cual se remonta de manera exponencial, multiplicándose por más de diez veces al final del periodo, en relación con el año inicial, con la entrada del resto de productos de este grupo al mercado.

**Gráfico 30. Evolución de cantidades y valores totales de ventas de 5 PA oncológicos de alto costo, 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes de 2015)**




La Tabla 63 recoge este hecho, es claro que a partir de 2016 se amplía la cantidad de laboratorios y productos presentes en este segmento de mercado.

Por la importancia de estos medicamentos, dados sus altos volúmenes de venta y su incidencia en el gasto farmacéutico, a continuación, se analizan algunos casos particulares en cuanto tiene que ver con las estrategias de ampliación de la protección desplegadas por lo laboratorios productores, enunciada en la sección 6.3.4.

**Tabla 63. Ventas en valor de 5 PA oncológicos de alto costo, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015)**

| ATC | Principio Activo | Laboratorio | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| L01EL01 | Ibrutinib | Janssen | - | - | - | 1.027 |
| L01XC07 | Bevacizumab | Amgen | - | - | - | - |
| | | Roche | 37.479 | 67.878 | 75.682 | 96.107 |
| L01XC17 | Nivolumab | Bristol_Myers_Squibb | - | - | - | - |
| L01XC18 | Pembrolizumab | Merck&Co_Frosst | - | - | - | - |
| L02BB04 Enzalutamida | | Astellas | - | - | - | - |
| **Totales** | | | **37.479** | **67.878** | **75.682** | **97.134** |

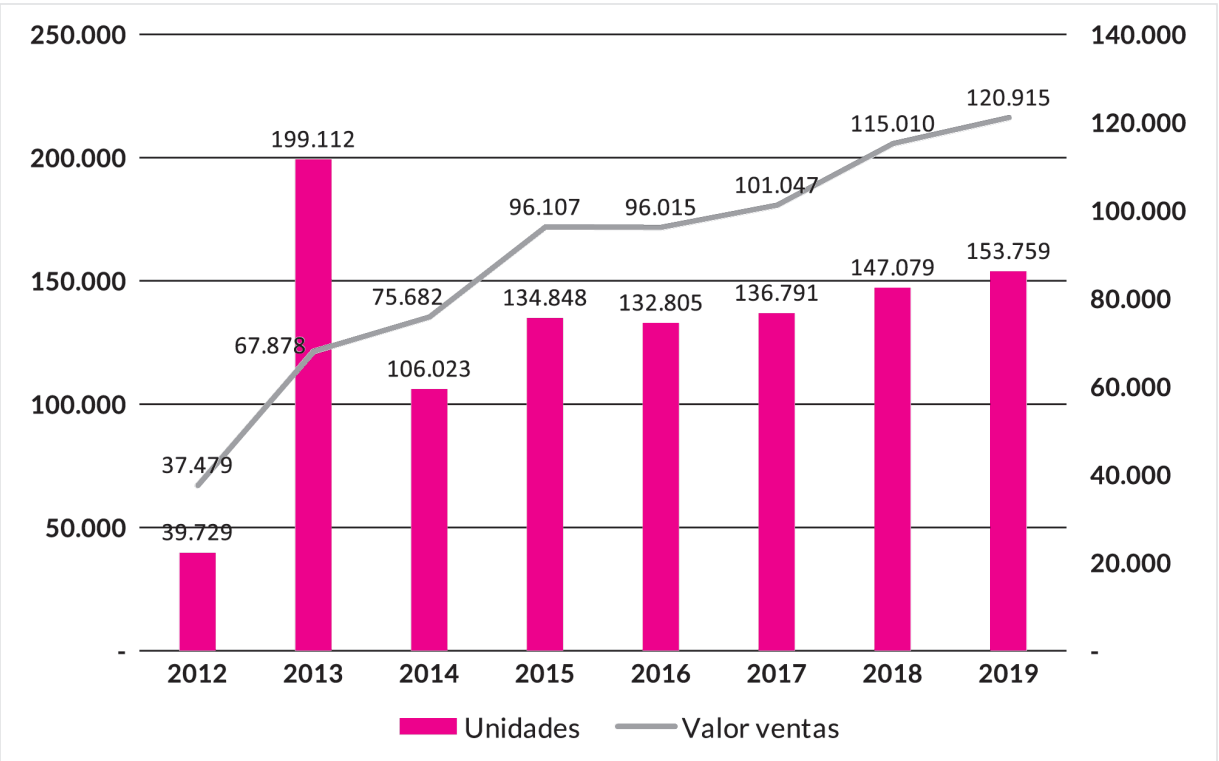
| ATC | Principio activo | Laboratorio | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| L01EL01 | Ibrutinib | Janssen | 13.115 | 28.646 | 39.013 | 53.516 |
| L01XC07 | Bevacizumab | Amgen | - | - | - | - |
| | | Roche | 96.015 | 101.047 | 115.010 | 120.915 |
| L01XC17 | Nivolumab | Bristol_Myers_Squibb | - | 26.798 | 41.010 | 66.175 |
| L01XC18 | Pembrolizumab | Merck&Co_Frosst | - | 14.035 | 49.097 | 88.667 |
| L02BB04 | Enzalutamida | Astellas | 6.942 | 26.140 | 37.771 | 68.637 |
| **Totales** | | | **16.073** | **96.667** | **81.901** | **97.909** |

### 6.5.4. Caso particular bevacizumab (Avastin, de Roche)

En este caso, la protección legal iba de 2006 a 2010, pero la protección real permaneció hasta 2019, fin del horizonte temporal de este estudio y año en que recién se hizo efectivo el ingreso del competidor Mvasi de Amgen. Adicionalmente, este caso sirve para evidenciar cómo la protección del Decreto 2085 es un mecanismo que en la práctica permite "ampliar" la protección a otras indicaciones reales como las de uso oftalmológico, en este caso.

El Gráfico 31 ilustra cómo las ventas de bevacizumab le reportaron a Laboratorios Roche un monto de 761.000 millones de pesos entre 2012 y 2019. Al igual que en el caso de adalimumab, el bajo monto en valores de 2013, pese al gran volumen en unidades, según los reportes al Sismed, puede deberse a la regulación de precios llevada a cabo en 2012-2013, porque luego sigue un ascenso sostenido de 2014 a 2019.

**Gráfico 31. Ventas de bevacizumab (Avastin de Roche), 2012-2019 (unidades y millones de pesos corrientes)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

En 2020 (por fuera de este estudio), ingresa al mercado el competidor Mvasi de Amgen (Amgen, 2018) y se da un avance de otros competidores de importancia en el mercado (Salud y Fármacos, 2020) a nivel global en las indicaciones oftalmológicas. No se recoge aquí el comportamiento de las ventas en 2020 debido a la incertidumbre sobre la calidad de la información brindada por Sismed para ese año.

El Invima no tomó medidas adecuadas cuando la FDA prohibió su uso en cáncer de mama (Infobae, 2011) y actualmente deja solo las indicaciones oncológicas en su registro sanitario, mientras el mayor uso de este medicamento está en sus indicaciones oftalmológicas. El Decreto 2085 otorgó protección de datos de prueba en "asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon recto", pero se extendió a múltiples usos no autorizados; los más difundidos son los oftalmológicos (Salud y Fármacos, 2020).

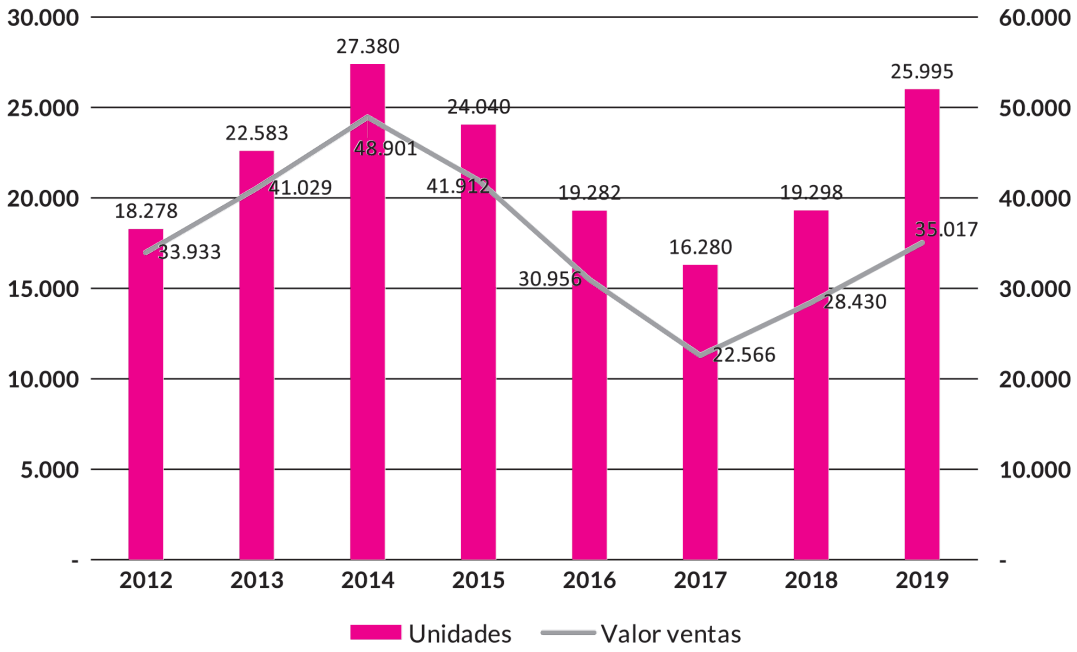
Para el caso de bevacizumab en indicaciones oftalmológicas, ranibizumab y aflibercept, de acuerdo con los reportes de precios y ventas de los últimos trimestres en Sismed, estos tres biotecnológicos son de gran impacto económico para el sistema; Avastin es el más importante, seguido de Eylia y Lucentis (Gráfico 32 y Gráfico 33).

En 2020, se conoció una circular de EPS SURA a favor del uso de bevacizumab frente a sus competidores más costosos, algo que movilizó a organizaciones aliadas de Novartis y Bayer "en defensa de la autonomía médica" y en contra de la medida de SURA (Core Servicios S. A. S., 2020).

Los documentos de la Asociación Colombiana de Retina y Vítreo (Acorev) ante la Corte Constitucional (Acorev, 2020) muestran la activa participación de algunas organizaciones médicas en la promoción de su uso oftalmológico.

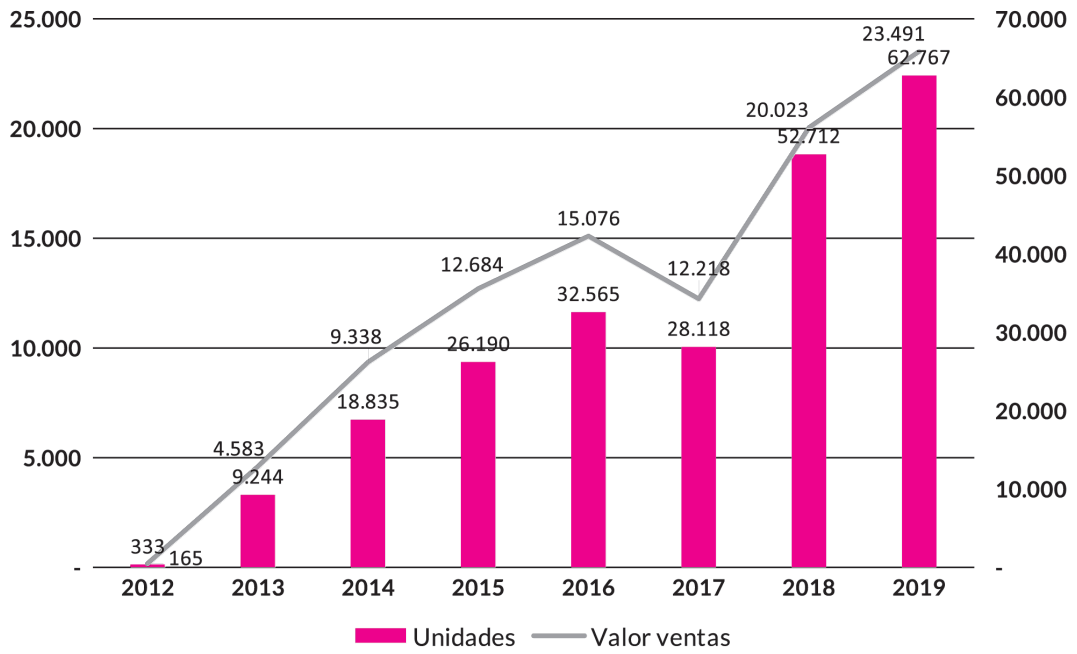
Así, por ejemplo, ranibizumab (Lucentis de Novartis), según Sismed 2012-2020, vendió 188.602 unidades varias por $317.617 millones con valores crecientes de 2012 a 2014, que disminuyen de 2014 a 2017 y otra vez crecen de 2017 a 2019 (Gráfico 32). Por su parte, aflibercept (Eylia de Bayer), según reportes a Sismed 2012-2020, vendió 118.250 unidades varias por $286.132 millones con montos crecientes de 2012 a 2016, disminución en 2017 y otra vez crecimiento de 2017 a 2019, como se ve en el Gráfico 33.

**Gráfico 32. Ventas de ranibizumab (Lucentis de Novartis), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

**Gráfico 33. Ventas de aflibercept (Eylia de Bayer), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

Si se estima —teniendo en cuenta estos antecedentes— que el 50 % de las ventas de bevacizumab fueron en indicaciones oftalmológicas (ya que no existe en Colombia un seguimiento sistemático de ventas por indicación) con estos tres biotecnológicos protegidos por Decreto 2085 se habría generado un mercado de indicaciones oftalmológicas que entre 2012 y 2020 alcanzó los $1.026.624.317.531, pagados por el sistema de salud sin ninguna evaluación de pertinencia ni seguimiento estadístico de resultados en salud.

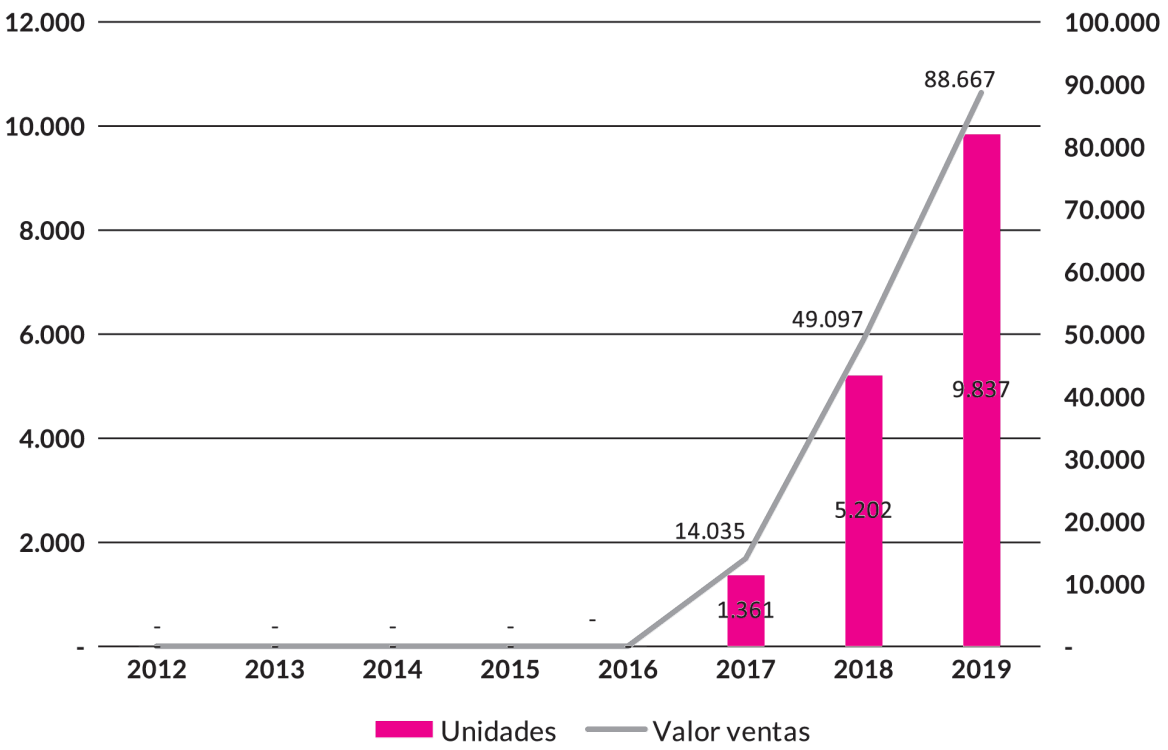
### 6.5.5. Caso particular pembrolizumab

Este medicamento hizo parte del informe publicado por la Contraloría General de la República a finales de 2020, titulado "Brechas de eficiencia en el gasto en salud por recobros. El caso de cuatro medicamentos" (CGR, 2020a). La publicación constituye un ejemplo de los informes que la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Adres) debería publicar sobre el manejo de los recursos que administra. Esta obligación es deseable, pero no exigible, razón por la cual las dos últimas administraciones no publicaron este tipo de informes y tuvo que ser la CGR la que detectó y publicó las irregularidades en los multimillonarios recobros de cuatro moléculas protegidas por el Decreto 2085 (lomitapida, eculizumab, pembrolizumab, y nivolumab).

El informe de la CGR (2020a, p. 137) concluye que la cifra anual de recobros por medicamentos no incluidos en el Plan de Beneficios en Salud (no-PBS) puede ser "cercana a los $6,7 billones por año, con tendencia creciente". Este informe fue reseñado en el periódico *El Tiempo* y el Ministerio de Salud respondió que ya no hay recobros como los señalados por la Contraloría, dado que los "presupuestos máximos" ya funcionan, y que las EPS —con cargo a la recursos públicos— deben garantizar todas los servicios y tecnologías en salud autorizados, siempre y cuando no estén excluidos (*El Tiempo*, 2020).

El Gráfico 34 muestra el caso de pembrolizumab (Keytruda, de Merck Sharp & Dohme), que a partir de su entrada al mercado en 2017 tuvo un crecimiento exponencial en sus ventas, tanto en unidades como en valores, de acuerdo con los reportes al Sismed, y superó los $88.000 millones en 2019.

**Gráfico 34. Ventas de pembrolizumab (Keytruda, de Merck Sharp & Dohme), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**

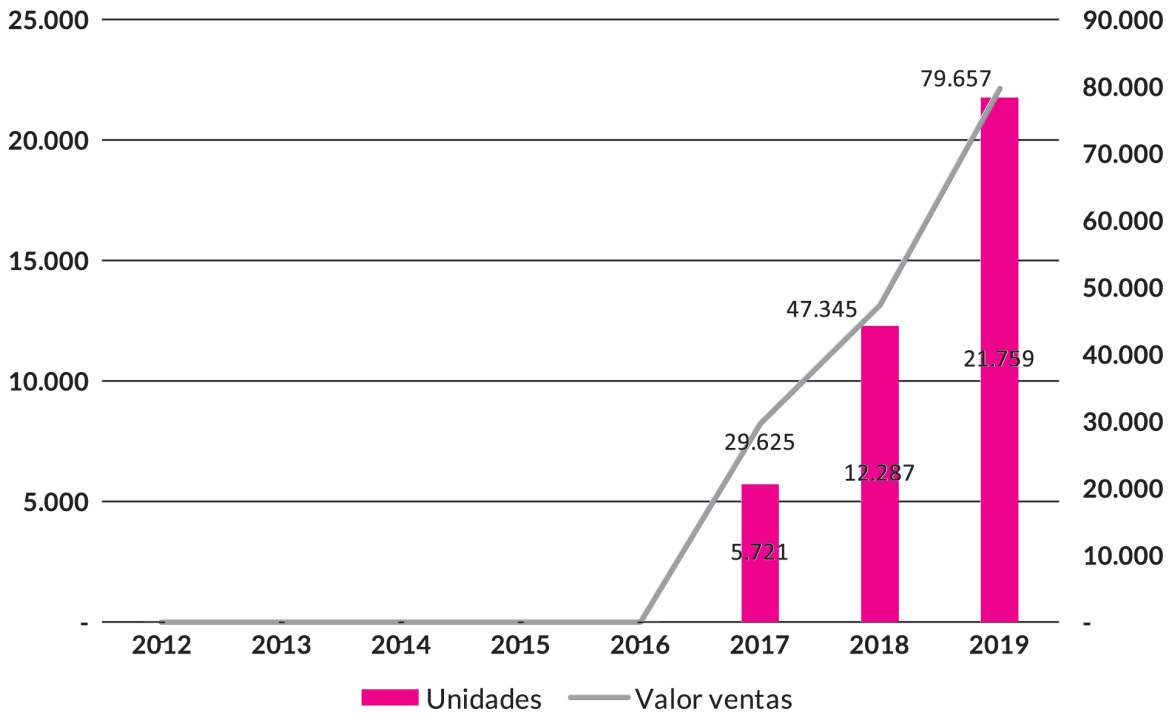



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.6. Caso particular nivolumab

De igual manera, el Gráfico 35 ilustra las crecientes ventas en unidades y valores de nivolumab, otro de los casos analizados por la CGR, a partir de su ingreso al mercado en 2017 y hasta 2019, cuando alcanzaron los $80.000 millones.

**Gráfico 35. Ventas de nivolumab (Opdivo de Bristol Myers Squib), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.7. Otros medicamentos de alto precio

Además de los anteriores 5 PA oncológicos, otros medicamentos tienen alto impacto en el sistema de salud, debido a sus precios, los que se pueden apreciar en la Tabla 64.

**Tabla 64. Evolución de los precios de diferentes productos por PA (millones de pesos constantes 2015)***

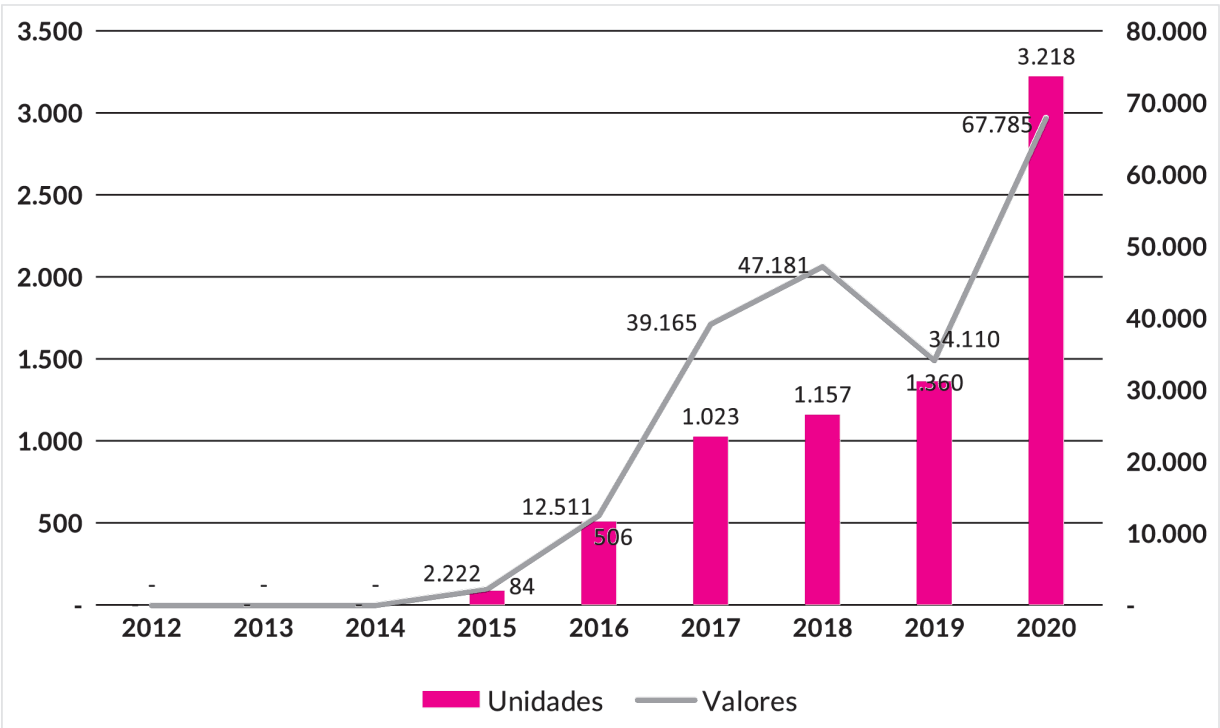
| ATC | Principio Activo | Laboratorio | Nombre Comercial | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| B02BX06 | Emicizumab | Roche | Hemlibra 150 mg / ml | - | - | - | - | 24,3 | 24,0 |
| | | | Hemlibra 105 mg / ml | - | - | - | - | - | 16,8 |
| | | | Hemlibra 150 mg / ml | - | - | - | - | 9,7 | 9,6 |
| | | | Hemlibra 30 mg / ml | - | - | - | - | - | 4,8 |
| C10AX12 | Lomitapida | Valentech | Juxtapid 20 mg | - | 04,7 | 10,4 | 104,9 | 55,8 | 55,3 |
| | | | Juxtapid 5 mg | - | - | 10,5 | 103,8 | 56,4 | 57,1 |
| | | | Juxtapid 10 mg | - | - | 07,5 | 102,0 | 55,7 | 56,3 |
| L04AA34 | Alemtuzumab | Genzyme | Lemtrada 12 mg | 22,5 | 22,3 | 22,6 | 20,1 | 19,1 | 19,0 |
| L04AC08 | Canakinumab | Novartis | Ilaris 150 mg | 31,0 | 24,5 | 22,2 | 21,3 | 20,4 | 20,6 |
| M09AX07 | Nusinersen | Biogen_biib | Spinraza 12 mg | - | - | - | - | - | 237,6 |

* Se toman los precios promedio de los dos canales debido a la escasez de datos en canal institucional.

** En 2020 hay cambio de metodología de la fuente de los datos.

Como se observa en la Tabla 64, el PA nusinersen entró en 2020 y es el de mayor precio, lo que se refleja en el comportamiento de las ventas para ese año, con la salvedad de que hubo un cambio en la metodología seguida por la fuente de los datos Sismed (Gráfico 36).

**Gráfico 36. Evolución de las ventas de diferentes PA de alto precio (unidades y millones de pesos constantes 2015**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

En el Gráfico 36 se evidencia ese comportamiento y el impacto que en 2020 significó la introducción del PA nusinersen, de Laboratorios Biogen. Las ventas totales en el periodo 2015-2020 se pueden observar en la Tabla 65.

**Tabla 65. Total de ventas en el periodo 2015-2020* (millones de pesos constantes 2015)**

| Cod. ATC | Principio Activo | Total ventas | Participación (%) |
|---|---|---|---|
| B02BX06 | Emicizumab | 30.380.492 | 15 |
| C10AX12 | Lomitapida | 81.123.906 | 40 |
| L04AA34 | Alemtuzumab | 51.933.733 | 26 |
| L04AC08 | Canakinumab | 27.180.140 | 13 |
| M09AX07 | Nusinersen | 12.355.361 | 6 |
| Total | | 202.973.631 | 100 |

* Nusinersen empieza a vender en 2020.

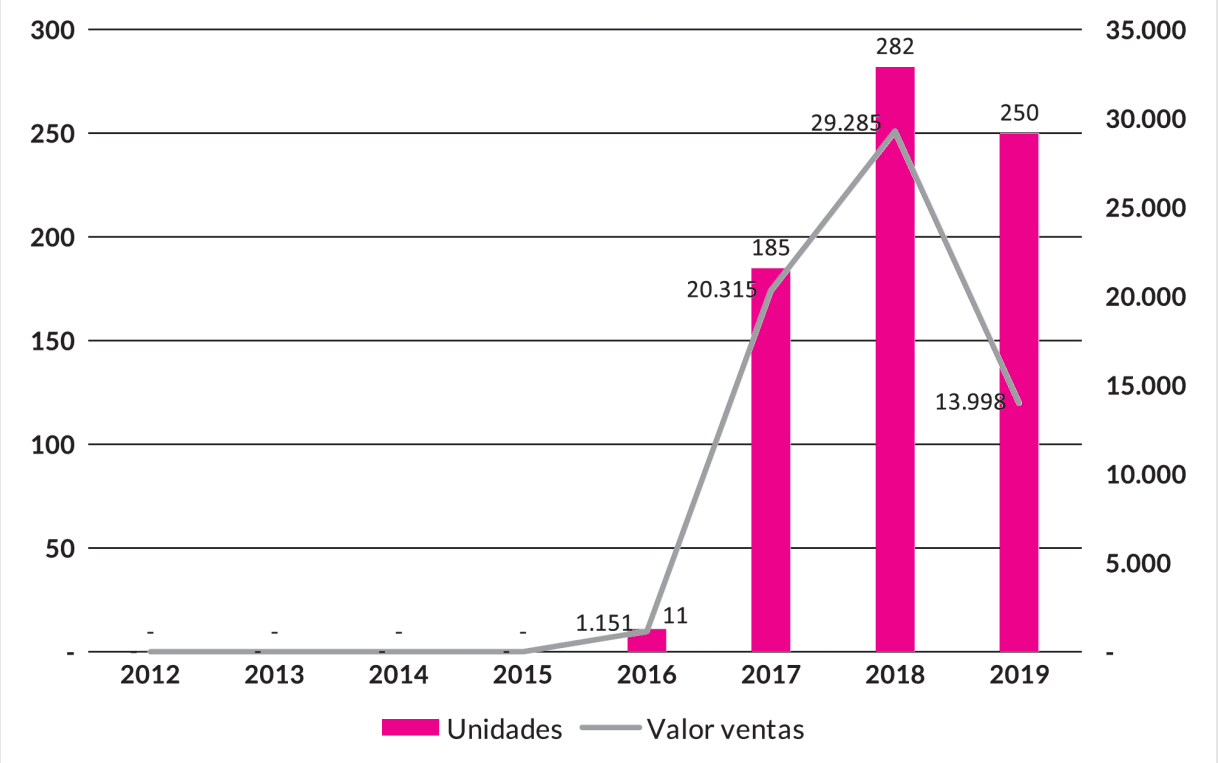
Es de resaltar el volumen de ventas, que alcanza los 203.000 millones de pesos en cinco años y cómo, hasta 2019, se vendían menos de 1.400 unidades anuales, las que pasan a 3.218 en 2020.

A continuación, se examina el caso de lomitapida y otros medicamentos de interés, cuyo comportamiento obedece a las características señaladas, de altos niveles de ventas y gran incidencia en el gasto farmacéutico.

### *Caso particular lomitapida*

Similar comportamiento al de nivolumab muestran las ventas de lomitapida (Juxtapid de Valentech) en el Gráfico 37, donde se observa el fuerte crecimiento en ventas por unidades en 2017 y 2018 que luego caen relativamente entre 2018 y 2019, pero no tanto como lo hacen sus valores correspondientes.

**Gráfico 37. Ventas de lomitapida (Juxtapid de Valentech), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




*Fuente:* Elaborado con base en información del Sismed.

Comercializado en EE. UU. por Amryt Pharmaceutcials DAC y en Canadá por Aegerion, en Colombia tiene como titular y propietario de la protección del Decreto 2085 a Valentech SAS domiciliada en Bogotá. El precio promedio en Sismed de la presentación más vendida (20 mg × 28 cápsulas) fue $110.050.909 en 2016 y $122.028.659 en 2017 y 2018. El crecimiento exponencial de sus ventas se detuvo en 2019, posiblemente por la regulación que bajó el precio de esta presentación a $67.225.974.

El comunicado de prensa 147 de la CGR titulado "Recobros indebidos y sobrecostos en medicamentos, a la cabeza de modalidades más frecuentes de menoscabo a recursos de la salud" y la revista *Economía Colombiana* de octubre 2020 reseñan estas prácticas en recobros (CGR, 2020b). Pareciera, por lo anterior, que el Decreto 2085 es parte de un andamiaje legal de captura de recursos de la salud.

*Caso particular eculizumab*

En el último caso examinado por la CGR, las ventas de eculizumab tuvieron similar comportamiento a los anteriores tres medicamentos, pero no se reflejaron en los reportes del laboratorio porque el titular Alexion dejó de reportar datos al Sismed el año 2014. Sin embargo, los informes de Adres entre 2018 y 2019 presentaron a esta molécula como una de las más recobradas (Med-informática, 2018).

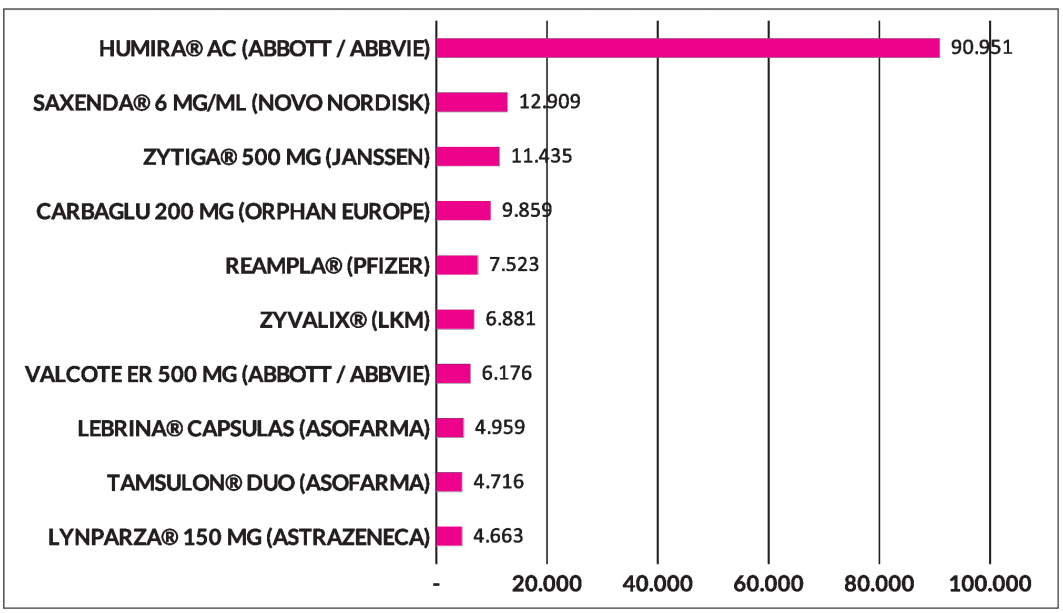
### 6.5.8. Caso particular adalimumab

En este caso, la protección legal correspondía al periodo 2003 a 2007, pero la protección real sigue aún vigente en Colombia, debido a que el laboratorio Abbvie ha prolongado su carácter monopólico del producto, mediante la utilización de diversos recursos.

Uno de ellos consiste en solicitar nuevos registros sobre un mismo principio activo con alguna variación. Así, por ejemplo, diez días después de vencida

la protección de adalimumab en 2007, el laboratorio registró una opción para uso subcutáneo del producto Humira AC. De acuerdo con el Ministerio de Salud, este medicamento fue destacado como el que reportó mayores ventas entre aquellos con registro sanitario expedido el año 2018: $90.951 millones (Gráfico 38) (Minsalud, 2019b).

**Gráfico 38. Ventas de medicamentos con registro sanitario expedido en 2018 (millones de pesos corrientes)**

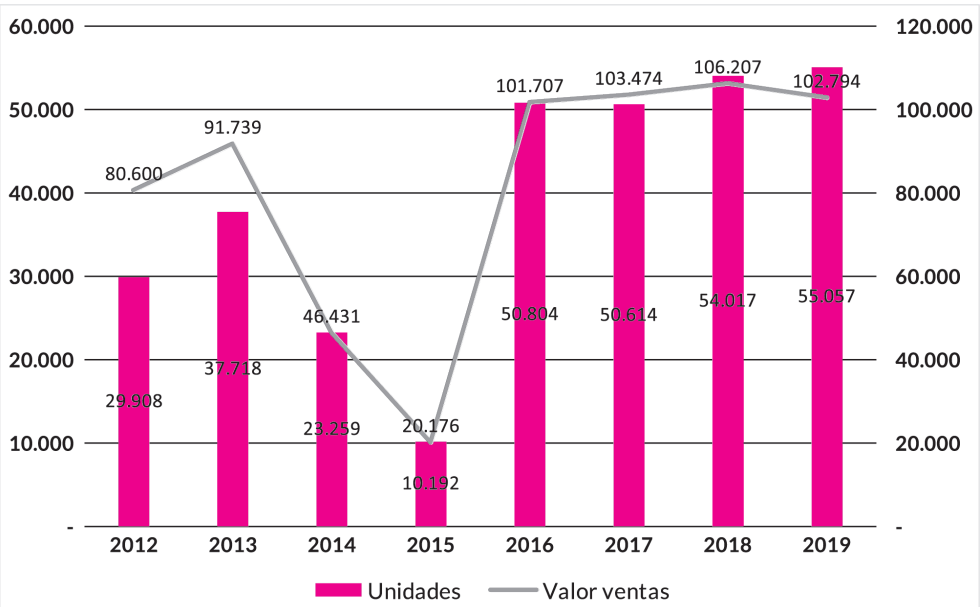



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

El caso de adalimumab es mencionado en multitud de informes de "*evergreening*" (patentes perennes) tanto por sus más de 100 patentes en Estados Unidos como por las acciones que adelanta contra competidores cuando puede hacerlo, así como los acuerdos a que llega con estos cuando es necesario. Entre estos acuerdos se destaca el logrado con Boehringer Ingelheim (Pharma Baires, 2019) para postergar hasta 2023 el lanzamiento del biosimilar Cyltezo, que en principio fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) desde julio de 2019, pero luego ha sido retirada la autorización para su uso en la Unión Europea (EMA, 2021). Así, Humira sigue siendo monopólico en Colombia y es el medicamento más vendido en el mundo, al punto que en 2018 facturó 20.000 millones de dólares por sus ventas globales (Salud y Fármacos, 2018).

En Colombia, entre los años 2012 y 2019, Abbvie recaudó un estimado de $653.127 millones de pesos constantes de 2015 del sistema de salud colombiano, tan solo con su biotecnológico adalimumab (Humira). Como puede verse en el Gráfico 39, en los primeros años sus ventas cayeron debido a los intentos de regulación por el Ministerio de Salud, pero desde 2016 se ha mantenido con ventas anuales por arriba de los 115.000 millones de pesos.

**Gráfico 39. Ventas de adalimumab (Humira de Abbvie), 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

Otros de los factores determinantes del éxito económico de Humira apuntan a:

- La evasión de medidas regulatorias de precio y uso, como fue su inclusión parcial "por indicaciones" en el Plan Obligatorio de Salud (POS) o Plan de Beneficios, que le permitió seguir siendo recobrado en todas las concentraciones y formas farmacéuticas, pero "financiado con recursos de la UPC para uso en artritis reumatoide refractaria a tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (Farme) no biológicos. En otros usos no Financiados según indicaciones autorizadas se prescribe vía: Mipres" (POSpópuli, 2020),

- Las prácticas de inducción a la demanda que fueron mencionadas en publicaciones de grandes medios durante los debates en torno al decreto de biotecnológicos (Silva, 2018).

### 6.5.9. Caso particular pregabalina

En este caso, la protección legal duró de 2003 a 2007, pero la protección real sigue vigente, porque la marca pionera Lyrica mantiene una evidente posición dominante en el mercado.

Para el Invima, pregabalina (Lyrica) es una molécula con cualidades extraordinarias, porque contaría con evidencia científica para las siguientes indicaciones que aparecen en su registro sanitario:

a) Epilepsia, tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria.

b) Fibromialgia, un trastorno caracterizado por dolor músculo esquelético.

c) Dolor neuropático periférico en adultos (neuropatía diabética).

d) Trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos. La pregabalina tiene efectos ansiolíticos similares a las benzodiacepinas con menor riesgo de dependencia.

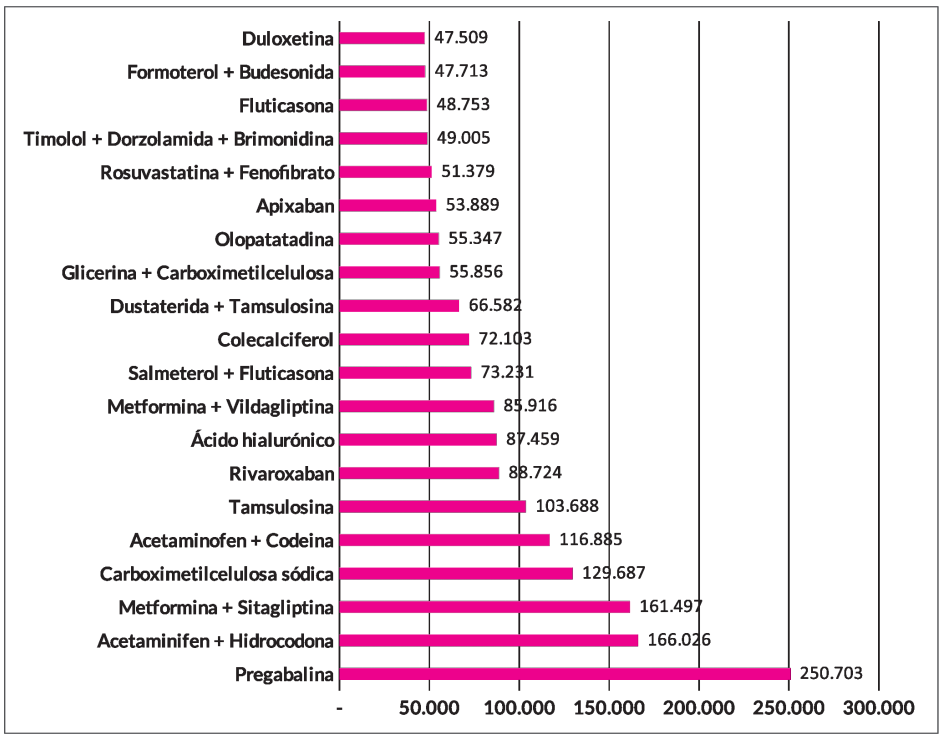
Pero la verdadera historia de esta molécula no corresponde a un caso de esfuerzo investigativo considerable, sino más bien de agresividad mercadotécnica que pareciera caracterizar a Laboratorios Pfizer. En efecto, esta compañía ha recibido varias sanciones millonarias: por ejemplo, en 2009 acordó pagar una multa récord de USD 2.300 millones como arreglo extrajudicial para cerrar un caso sobre sus prácticas comerciales fraudulentas para la venta del antiinflamatorio Bextra (retirado del mercado en 2005), el tratamiento para esquizofrenia Geodon, el antibiótico Zyvox y el anticonvulsivante Lyrica (BBC News Mundo, 2009).

La historia de pregabalina (Lyrica) en realidad se inicia con la compra de Park Davis por parte de Pfizer y los cambios promocionales del anticonvulsivante Gabapentina (Neurontin). Parke Davis, como laboratorio de investigación con historial de comportamiento ético, promocionaba su anticonvulsivante Gabapentina (Neurontin) básicamente en el medio de profesionales neurólogos. Después de la compra, los expertos mercadotécnicos de Pfizer decidieron cambiar ese "eje promocional", es decir, la fuerza de ventas de Pfizer dejó de mencionar la indicación "anticonvulsivante" y volcó todo su poder a promocionar la indicación secundaria de dolor músculo esquelético con los médicos generales, utilizando el término evocador "fibromialgia". El producto, al ser promocionado de esta forma, se convirtió en un éxito en ventas, razón por la cual Pfizer decidió lanzar otra molécula anticonvulsivante —pregabalina (Lyrica)— con todo el énfasis en ese "posicionamiento". Esta práctica llevó incluso a un fenómeno de sobreuso (Portal del Medicamento, 2021).

En el *Análisis de las prescripciones de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la* UPC *realizadas a través del módulo general de la herramienta tecnológica Mipres durante 2018,* publicado por la Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud, muestra que el principio activo pregabalina fue -de lejos- el más prescrito (Minsalud, 2019a) (Gráfico 40, página siguiente).

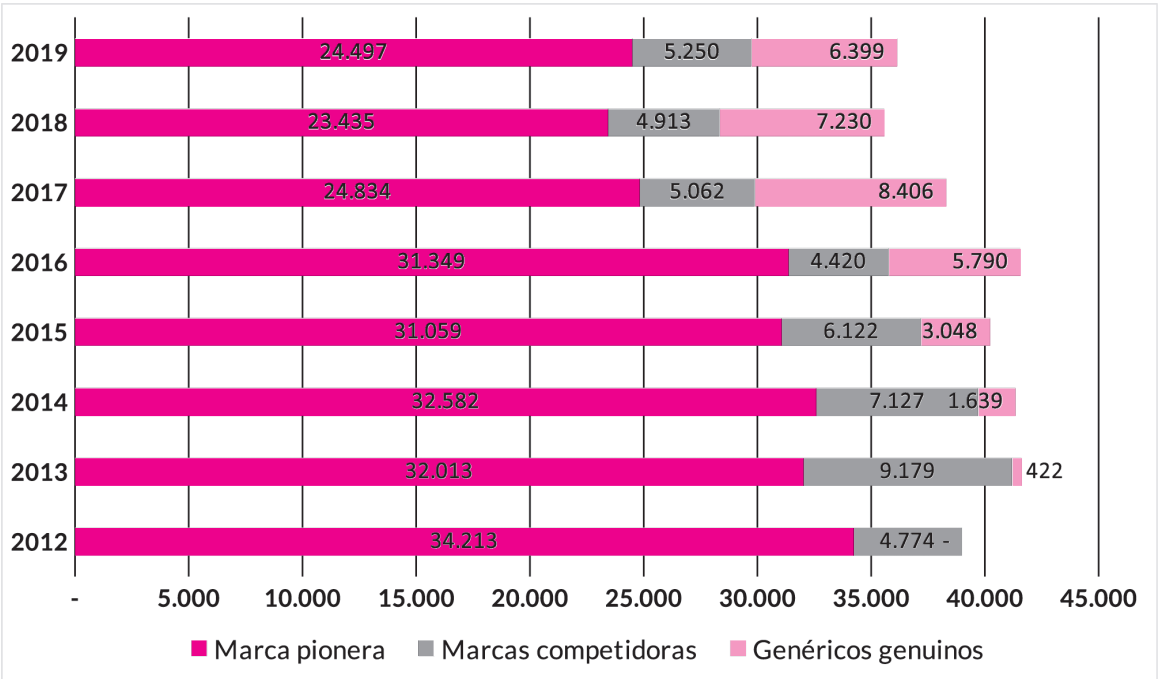
Como es de suponer, las EPS no entregan la marca pionera, por lo tanto, esas prescripciones posiblemente se suplan con genéricos genuinos y genéricos con marca a precio de genuinos, que venden gran cantidad de unidades a bajo precio (Minsalud, 2019a). El Gráfico 41 muestra cómo las ventas de pregabalina (Lyrica, de Pfizer) sumaron más de $233.000 millones de pesos constantes, bastante lejos de las marcas competidoras y las de genéricos genuinos de acuerdo con la información reportada al Sismed. Esto ha sido posible gracias a que el precio al público de Lyrica es sustancialmente más elevado que el de sus competidores, que se utilizan más a nivel institucional.

**Gráfico 40. Moléculas más prescritas en aplicativo Mipres 2018, según Sismed**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

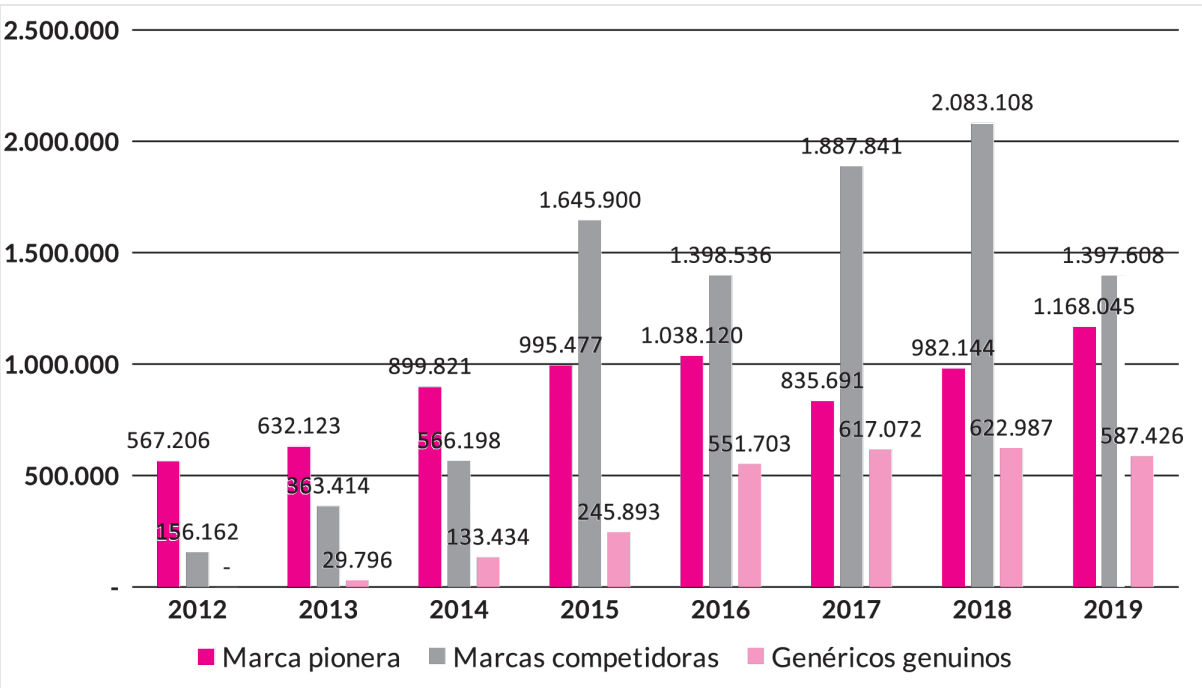
**Gráfico 41. Ventas de pregabalina (Lyrica + Alond vs. competidores), 2012-2019 (millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

El crecimiento en unidades vendidas de pregabalina es significativo. Desde 2015, las marcas competidoras superaron la marca pionera. Los genéricos genuinos crecen hasta 2017 y se mantienen (Gráfico 42). El consumo institucional genera ventas de marcas competidoras y genéricos genuinos.

**Gráfico 42. Ventas de pregabalina en número de unidades diversas, 2012-2019**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

En la misma línea de los anteriores casos particulares aquí analizados, son diversos los factores de éxito económico de Lyrica, entre los cuales vale la pena mencionar los siguientes:

- La protección de datos de prueba permite posicionamientos duros en el mercado y luego las farmacéuticas mantienen esa posición con otros recursos.
- El más importante de esos recursos es el precio. La débil regulación de precios vigente permite grandes diferencias a favor de las marcas en el canal comercial.

- La debilidad normativa e institucional del Invima permite aprobar indicaciones sin suficiente evidencia e introducir falsos competidores (como Alond del mismo Pfizer).
- La protección de datos de prueba genera una protección real que va mucho más allá del tiempo otorgado, por los recursos que las farmacéuticas usan para ampliarla, la debilidad de las instituciones que no pueden impedir excesos y la inexistencia de un sistema permanente de evaluación de pertinencia y seguimiento estadístico de resultados en salud.

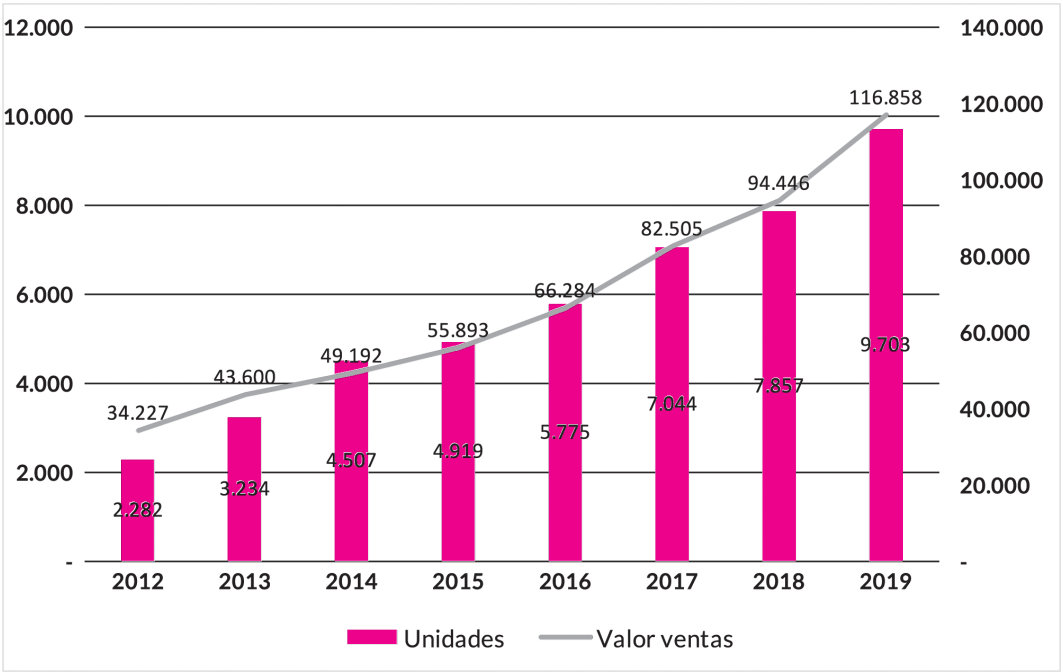
### 6.5.10. Caso particular lenalidomida

Las ventas de lenalidomida (Revlimid de Tecnofarma), según reportes a Sismed de 2012 a 2020, fueron de 45.321 unidades por un total de $543.006 millones de pesos constantes, con crecimiento constante en los años 2012 a 2019 (Gráfico 43). Falta saber si los valores de los últimos años se pagaron con presupuestos máximos de las EPS.

### 6.5.11. Caso particular abiraterona

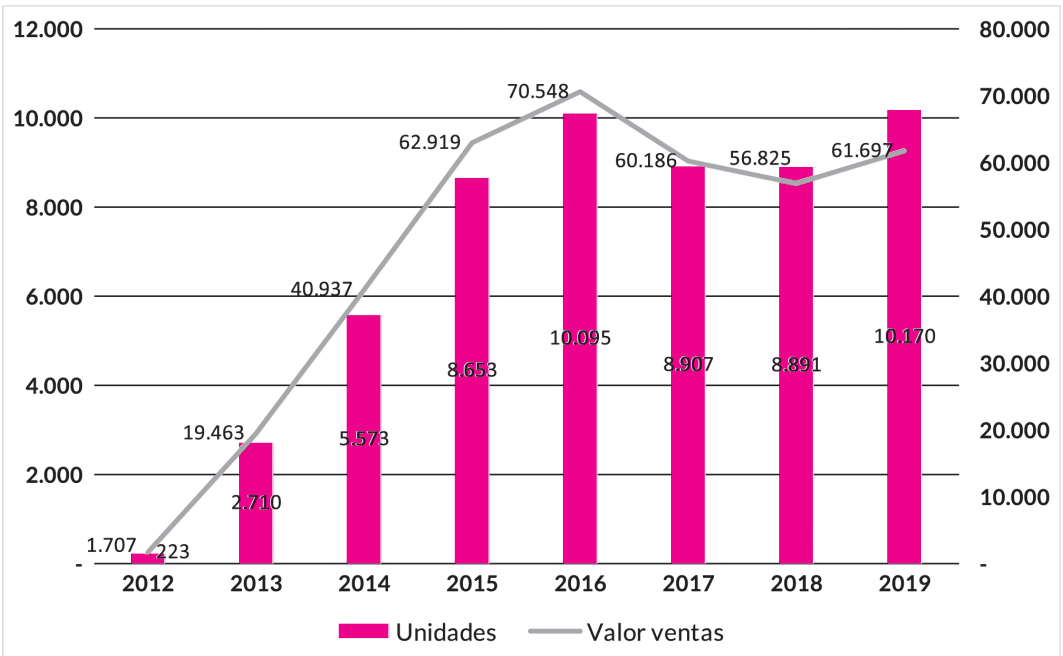
Las ventas de abiraterona (Zytiga de Janssen), según reportes a Sismed de 2012 a 2019, fueron de 55.222 unidades por un total de $403.642 millones, con crecimiento constante en los años 2012 a 2016 y relativa estabilización de 2016 a 2019 (Gráfico 44Gráfico 44). Los competidores (4) ingresaron el año 2018 sin modificar la estabilización de las ventas. También falta saber si los valores de los últimos años se pagaron con presupuestos máximos de las EPS.

**Gráfico 43. Ventas de lenalidomida (Revlimid de Tecnofarma) 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

**Gráfico 44. Ventas de abiraterona (Zytiga de Janssen) 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**

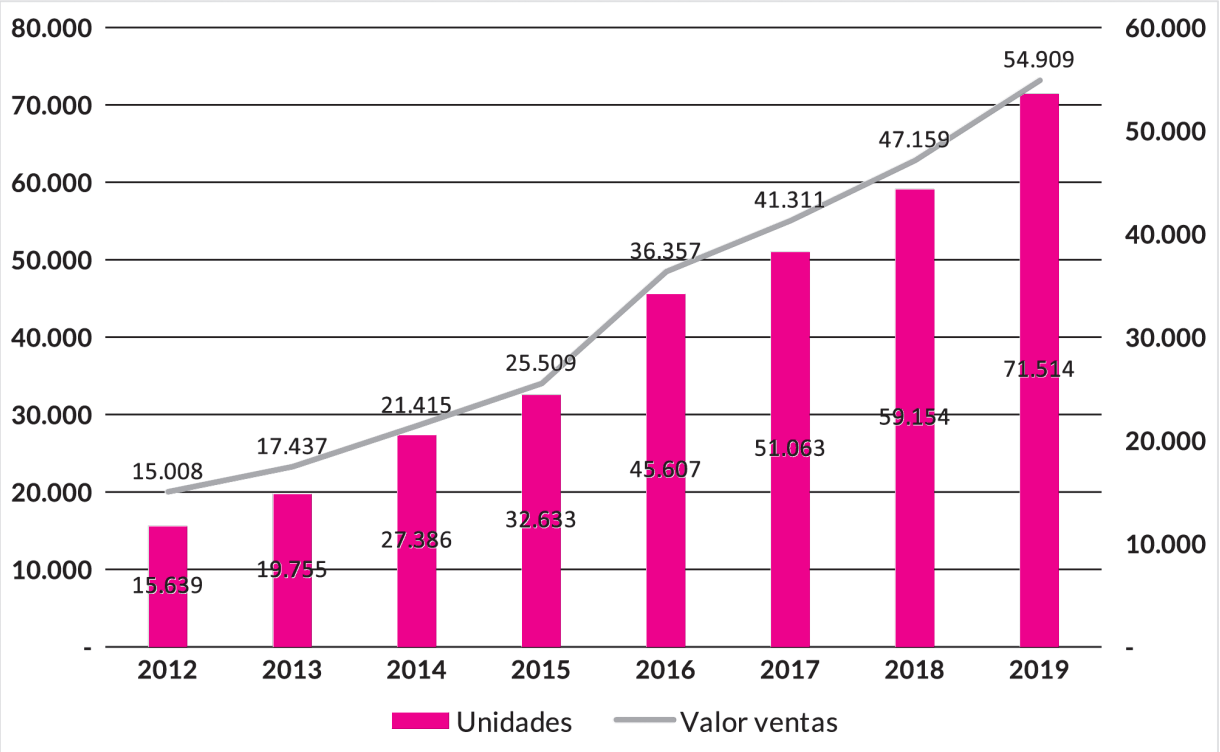



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.12. Caso particular omalizumab

Las ventas omalizumab (Xolair de Novartis), según reportes a Sismed de 2012 a 2019, fueron de 322.751 unidades por un total de $259.104 millones de pesos constantes, con crecimiento sostenido en el periodo. La protección se venció en 2010, pero el monopolio se mantiene hasta la fecha (Gráfico 45) sin ninguna evaluación de pertinencia ni seguimiento estadístico de resultados en salud. Aquí también hace falta saber si los valores de los últimos años se pagaron con presupuestos máximos de las EPS.

**Gráfico 45. Ventas de Omalizumab (Xolair de Novartis) según Sismed 2012-2019 (unidades y millones de pesos constantes 2015)**

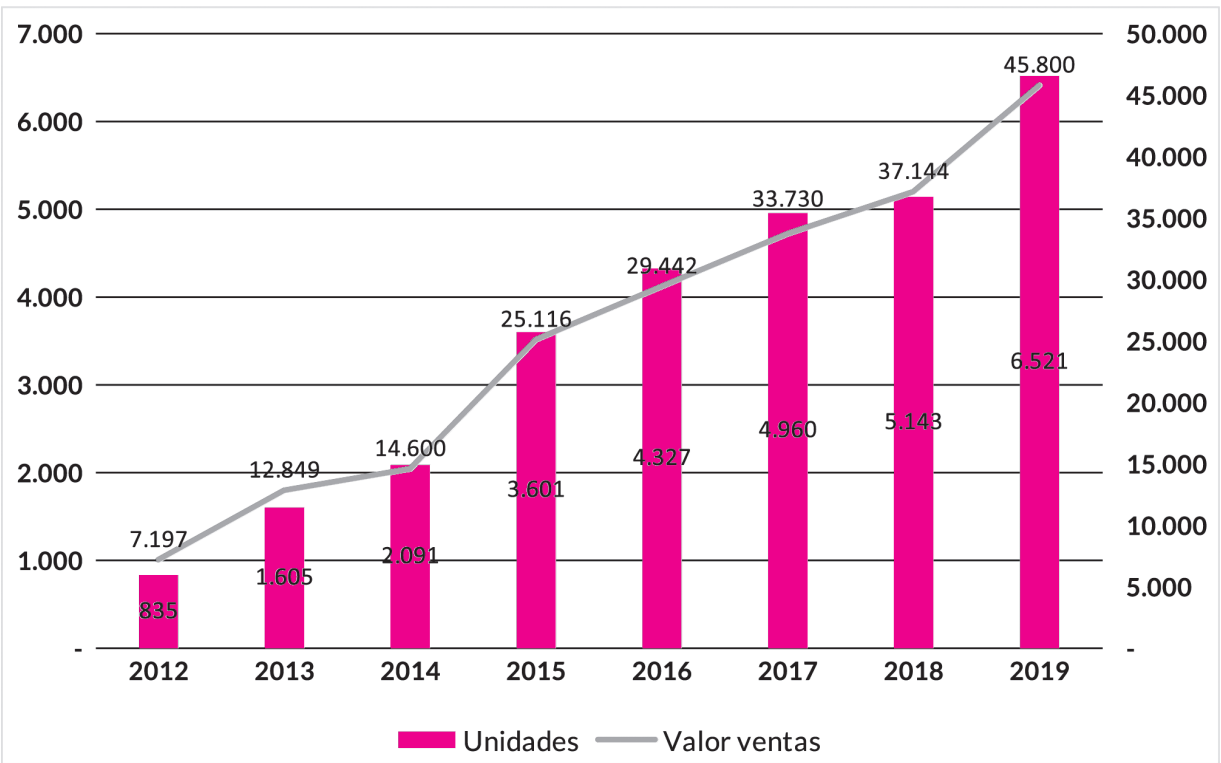



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.13. Caso particular ustekinumab

Las ventas de ustekinumab (Stelara de Janssen), según reportes a Sismed de 2012 a 2019, fueron de 29.087 unidades por valor de $205.876 millones de pesos constantes, con crecimiento sostenido en los años 2012 a 2019. La protección se venció en 2015, pero el monopolio se mantiene hasta la fecha (Gráfico 46) sin ninguna evaluación de pertinencia ni seguimiento estadístico de resultados en salud. Aquí también hace falta saber si los valores de los últimos años se pagaron con presupuestos máximos de las EPS.

**Gráfico 46. Ustekinumab (Stelara de Janssen) (unidades y millones de pesos constantes 2015)**

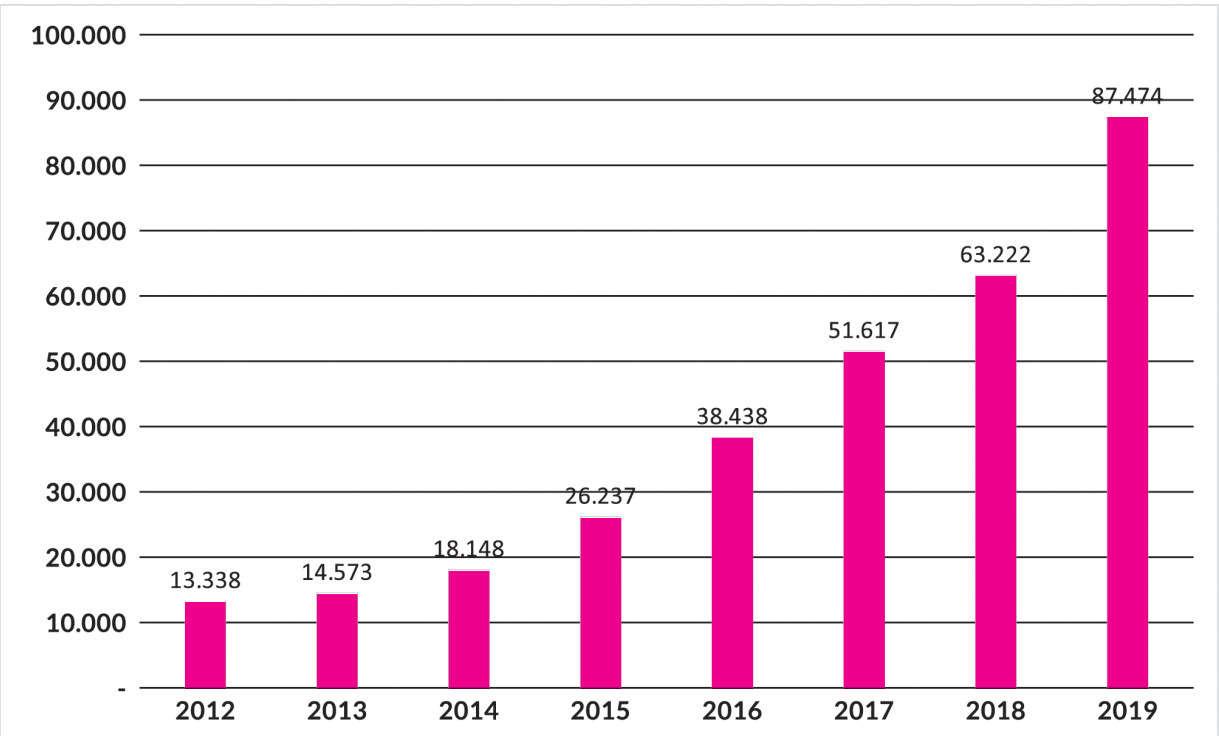



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.14. Caso particular sitagliptina y sitagliptina + metformina

Entre 2012 y 2019, el total de ventas de sitagliptina (Januvia) fue $81.668 millones y el de sitagliptina + metformina (Janumet), fue $231.379 millones. En conjunto, ambos de Merck Sharp & Dohme, facturaron un total de $313.047 millones de pesos constantes (Gráfico 47).

**Gráfico 47. Ventas Januvia y Janumet valores, 2012-2019 (millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

En este caso se presentaron las siguientes situaciones:

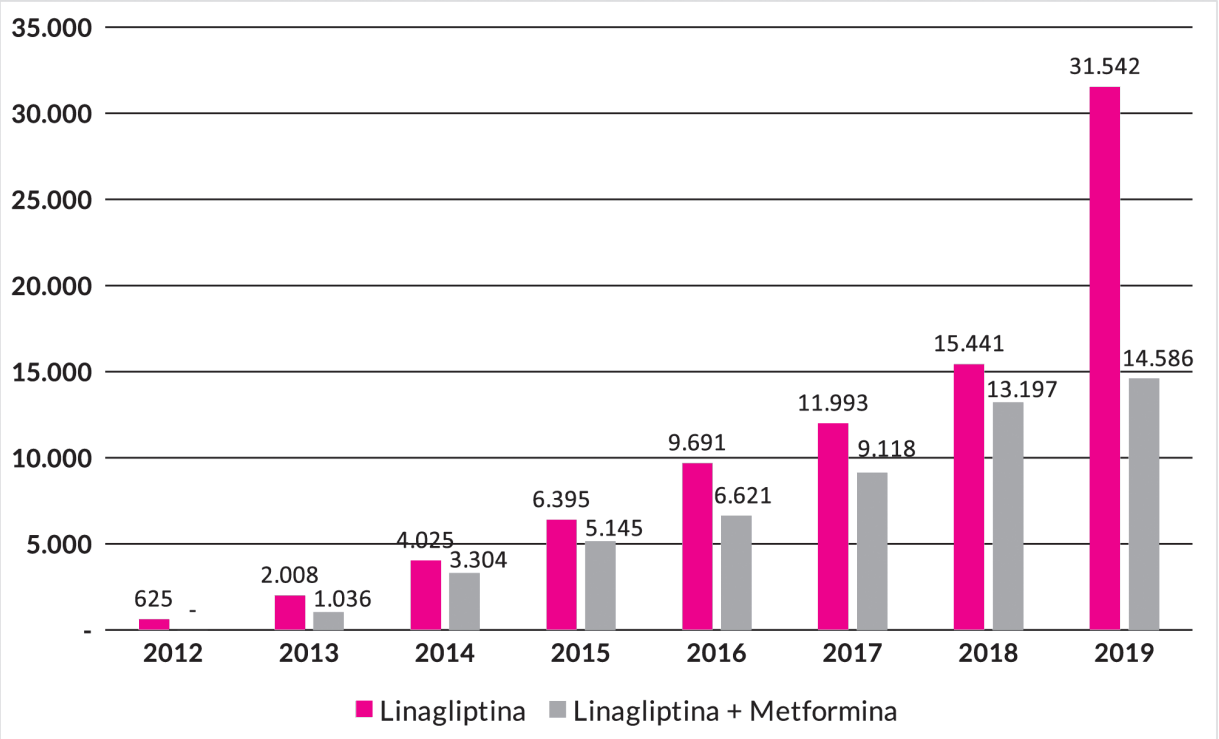
- El Decreto 2085 protegió legalmente las concentraciones de 25, 50 y 100 mg hasta 2012, pero antes del vencimiento de esa protección MS&D lanzó la asociación fija con metformina, el antidiabético oral más difundido en el planeta.
- En 2012, la asociación con metformina ya vendía más que la molécula protegida y de 2012 a 2020 Janumet vendió más del doble que Januvia, la molécula protegida.
- De 2014 a 2016, la misma MS&D lanzó Ristaben, una falsa competencia de Januvia, y Ristaben Met, una falsa competencia de Janumet.
- A la fecha, el mercado de sitagliptina sigue siendo monopólico y la protección real en este caso ya se extendió por casi una década.

El caso de vildagliptina (Galvus) y vildagliptina + metformina (Galvus Met) de Novartis es prácticamente idéntico al anterior. El total de ventas de 2012 a 2020 de vildagliptina (Galvus) fue $45.885 millones, de vildagliptina + metformina (Galvus Met) fue $217.508 millones y de ambos el total fue $263.393 millones. Los dos competidores equivalentes fueron Jalra y Jalra M (M de metformina) que Novartis negoció con Merck.

### 6.5.15. Caso particular linagliptina y asociaciones más empaglifozina y asociaciones

Entre 2012 y 2019, linagliptina (Trayenta) vendió $92.069 millones. A tres años de iniciada la protección, entró la asociación linagliptina + metformina (Trayenta Duo), que vendió $59.193 millones, y en 2020 ingresó la asociación linagliptina + empaglifozina (Glyxambi), que vendió $3.182 millones para un total de $154.444 millones (Gráfico 48). Esta suma puede no ser significativa, pero sí premonitoria de lo que puede pasar en el futuro.

**Gráfico 48. Ventas Trayenta, Trayenta Duo y Glyxambi de 2012 a 2019 en valores (millones de pesos corrientes)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

Los hitos en relación con este medicamento son los siguientes:

- Con el Decreto 2085 se protegió legalmente la linagliptina "como monoterapia o en asociación con metforminas sulfonilúreas o tiazolidinedionas o en asociación con metformina + sulfonilúreas", de 2011 a 2016.
- En 2013, Boehringer lanzó la asociación fija con metformina Trayenta Duo y en 2020 la asociación fija Glyxambi con empaglifozina, un inhibidor selectivo y reversible de SGLT2, también protegido de 2015 y 2020.
- La empaglifozina (Jardiance) —también de Boehringer— vendió $133.331 millones desde su introducción en 2015. La asociación de empaglifozina + metformina (Jardiance Duo) vendió $46.935 millo-

nes desde 2017, para un total de $180.266 millones, que sumados a los $232.384 millones de linagliptina y sus asociaciones completan para Boehringer un negocio de $412.650 millones que sigue creciendo.

- Hoy el mercado de linagliptina sigue siendo monopólico y su protección real ya se extendió por casi una década y se prolongará más con empaglifozina.

En resumen, la protección de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) generó incentivos para un mercado de $318.028 millones con sitagliptina y sus asociaciones, $263.393 millones con vildagliptina y sus asociaciones, además de $412.650 millones con linagliptina y sus asociaciones, para un total de $994.071 millones, es decir, un billón de recursos, en condiciones aún monopólicas, sin debida evidencia de resultados en salud.

### 6.5.16. Caso particular liraglutida

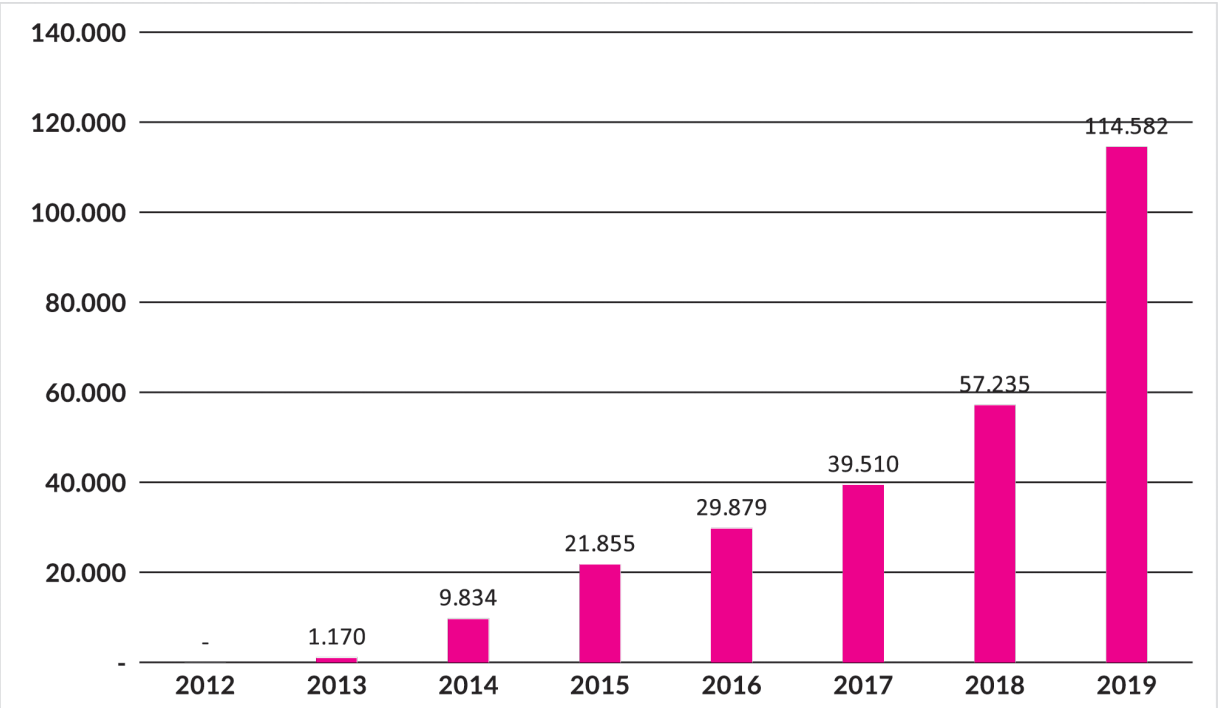
Entre 2012 y 2019, liraglutida (Victoza) vendió $242.285 millones (Gráfico 49, página siguiente). En 2018 —año en que se vencía la protección del Decreto 2085—, NovoNordisk introdujo la misma liraglutida 6 mg/ml, pluma × 3 ml con la marca Saxenda.

La evidencia en relación con este caso arroja:

- El registro sanitario de Victoza liraglutida 6 mg/ml, pluma × 3 ml dice:

  Indicaciones –nuevas indicaciones: liraglutida está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2. Liraglutida está indicado para una administración una vez al día:

**Gráfico 49. Ventas liraglutida (Victoza y Saxenda) de 2012 a 2019 en valores (millones de pesos corrientes)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

–tratamiento en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no consigue un control glucémico adecuado.

–tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina.

–para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

- El registro sanitario de Saxenda liraglutida 6 mg/ml, pluma × 3 ml dice:

  Está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

  –30 kg/m$^2$ o superior (obesidad), o

  –27 kg/m$^2$ a <30 kg/m$^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

- Lo anterior muestra que no existe uniformidad científica ni unidad documental en las indicaciones que hacen parte del registro sanitario otorgado por el Invima. En lugar de coherencia científica sobre los usos únicos o múltiples de un principio activo, el Invima avala las indicaciones comerciales que solicitan las farmacéuticas. Además, las indicaciones aprobadas ni son uniformes ni tienen unidad documental.

- En el año 2020, liraglutida con marca Saxenda, solo al tercer año de su introducción, vendió $82.454 millones, superando claramente a Victoza, que ese año vendió $63.055 millones. Con las dos marcas, Novo-Nordisk ya vendió $457.178 millones y este "éxito de *marketing*" continuará con base en usos estéticos no regulados.

Hoy los efectos reales de la protección del Decreto 2085 y las flexibilidades de los reguladores se mantienen. El mercado de liraglutida sigue siendo monopólico y su uso preferente con fines estéticos se seguirá recobrando, es decir, seguirá siendo financiado con recursos públicos de la salud, pese a que incluso la Ley Estatutaria excluye el financiamiento de estas tecnologías con fines estéticos.

*La política pública de inclusiones parciales al POS (por indicaciones)*

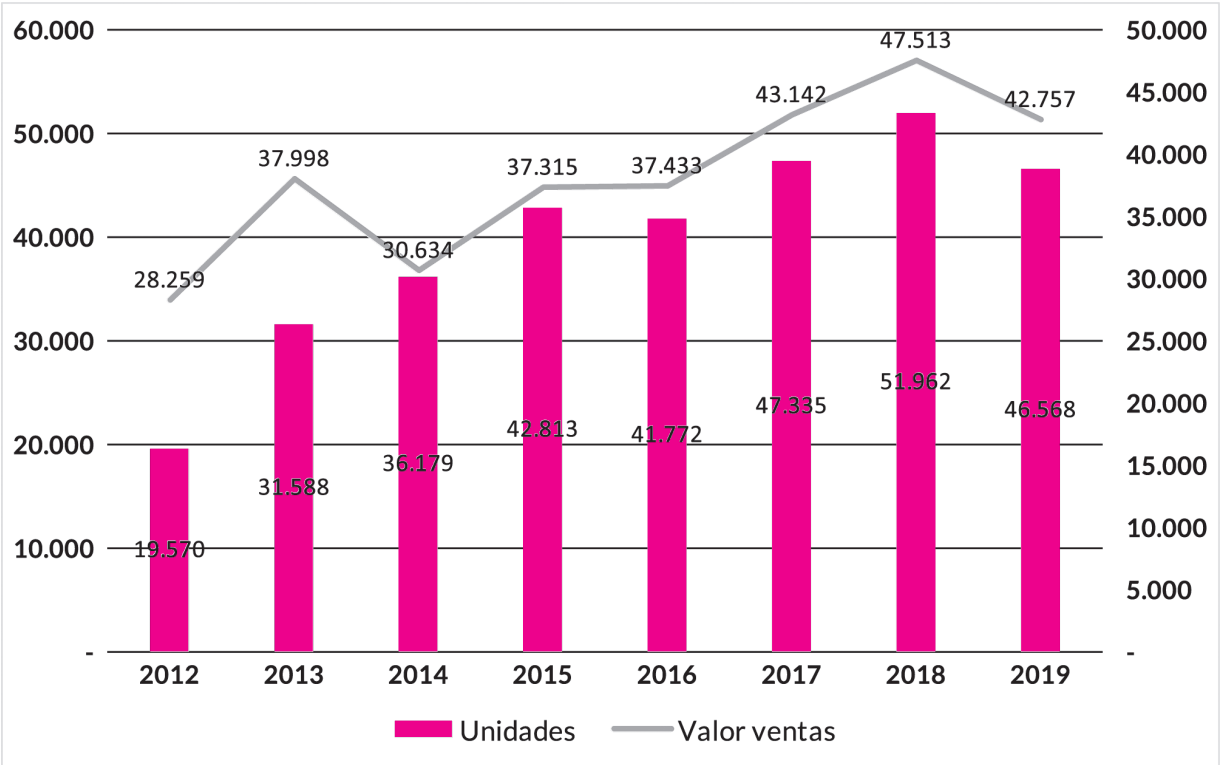
Vale la pena enfatizar en este hecho: el año 2013 fue el más prolífico en circulares de regulación de precios de medicamentos. Después de la Circular 03 de regulación basada en precios de referencia internacional, se publicaron las circulares 04 y 05, la 06 y 07, que sentaron las bases del sistema que con algunos cambios rige hoy en día. Al finalizar ese año, también se publicó la Resolución 5521 que define, aclara y actualiza integralmente el Plan Obligatorio de Salud (POS) e incluyó adalimumab, abatacept, certolizumab, golimumab y tocilizumab para la artritis reumatoidea (Med-informática, 2014; Minsalud, 2013).

Adalimumab (Humira de Abbott-Abbvie), analizado más arriba en este informe, según Sismed 2012-2019, vendió un total de 311.569 unidades varias por $653.127 millones de pesos constantes. La intención de racionalizar su consumo y costos con la financiación por UPC administrada por EPS nunca se concretó. Se perdió el control de los pagos con UPC. Humira siguió en las listas de los medicamentos más recobrados. A continuación, se analizan los otros casos.

### 6.5.17. Caso particular abatacept

Según Sismed 2012-2020 (Gráfico 50), abatacept (Orencia de Bristol MyersSquibb) vendió un total de 318.000 unidades varias por $305.052 millones de pesos constantes. Su consumo fue creciente de 2012 a 2018 y se estabilizó en 2019. Es muy difícil ver en esta evolución efectos favorables de la regulación de precios y la inclusión al POS en artritis reumatoidea. La protección se venció en 2012, pero sigue siendo un producto monopólico.

**Gráfico 50. Ventas abatacept (Orencia) de 2012 a 2019 en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015)**

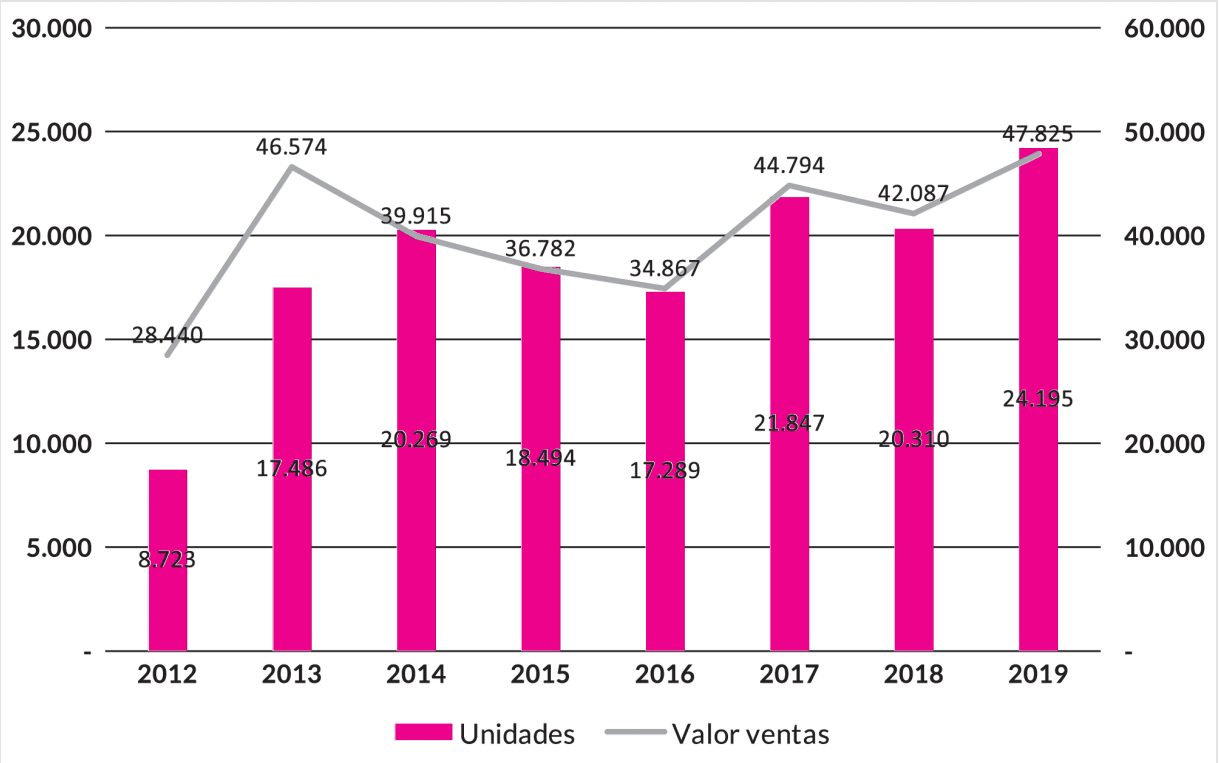



Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### *6.5.18. Caso particular certolizumab*

Certolizumab (Cimzia de Biopas), según Sismed 2012-2019 (Gráfico 51), vendió un total de 149.000 unidades varias por $321.285 millones de pesos constantes. Su consumo fue creciente de 2012 a 2019.

**Gráfico 51. Ventas certolizumab (Cimzia) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015)**



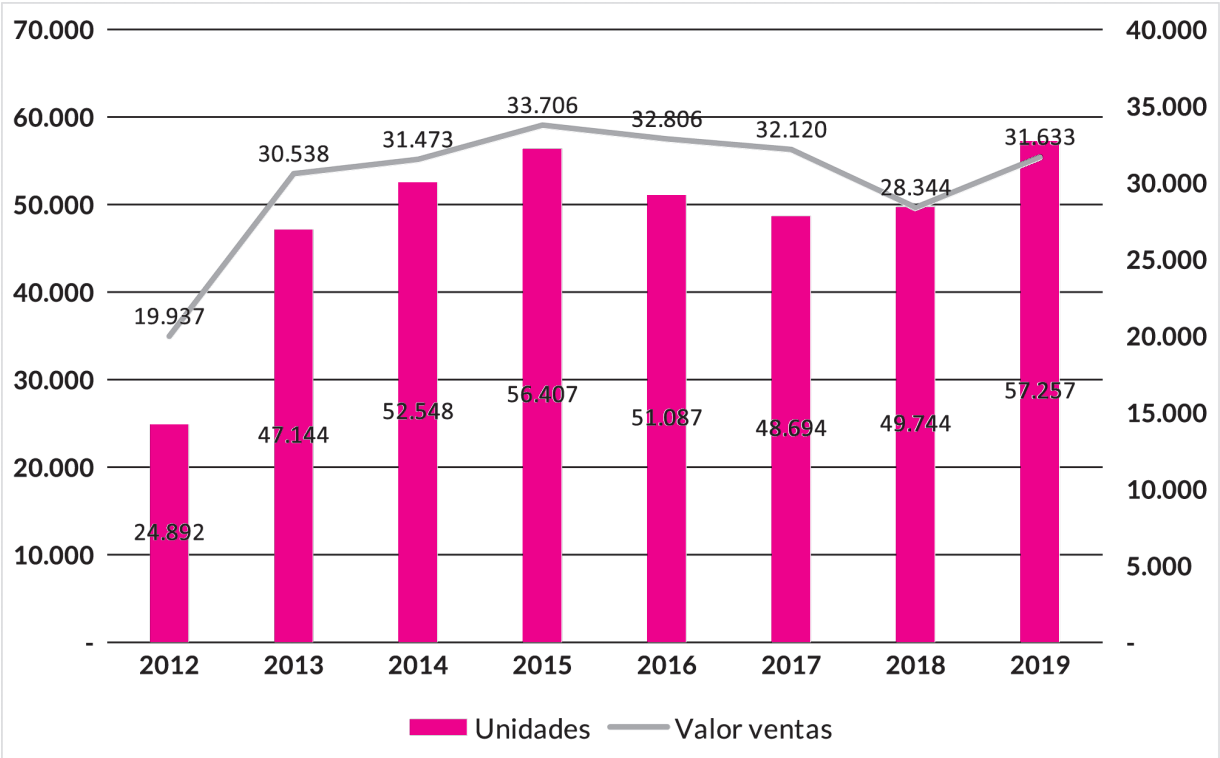

Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

En este caso y con esta evolución es imposible encontrar los efectos favorables de la regulación de precios y la inclusión al POS en artritis reumatoidea. Llama la atención que el titular del registro sanitario es UCB Pharma y la protección se otorgó al importador Biopas. La protección otorgada a Cimzia venció en 2016, pero sigue siendo un producto monopólico.

### 6.5.19. Caso particular tocilizumab

Según Sismed 2012-2019 (Gráfico 52), tocilizumab (Actemra de Roche) vendió 388.000 unidades varias por $240.558 millones de pesos constantes y su consumo fue estable de 2013 a 2019.

**Gráfico 52. Ventas tocilizumab (Actemra) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015)**



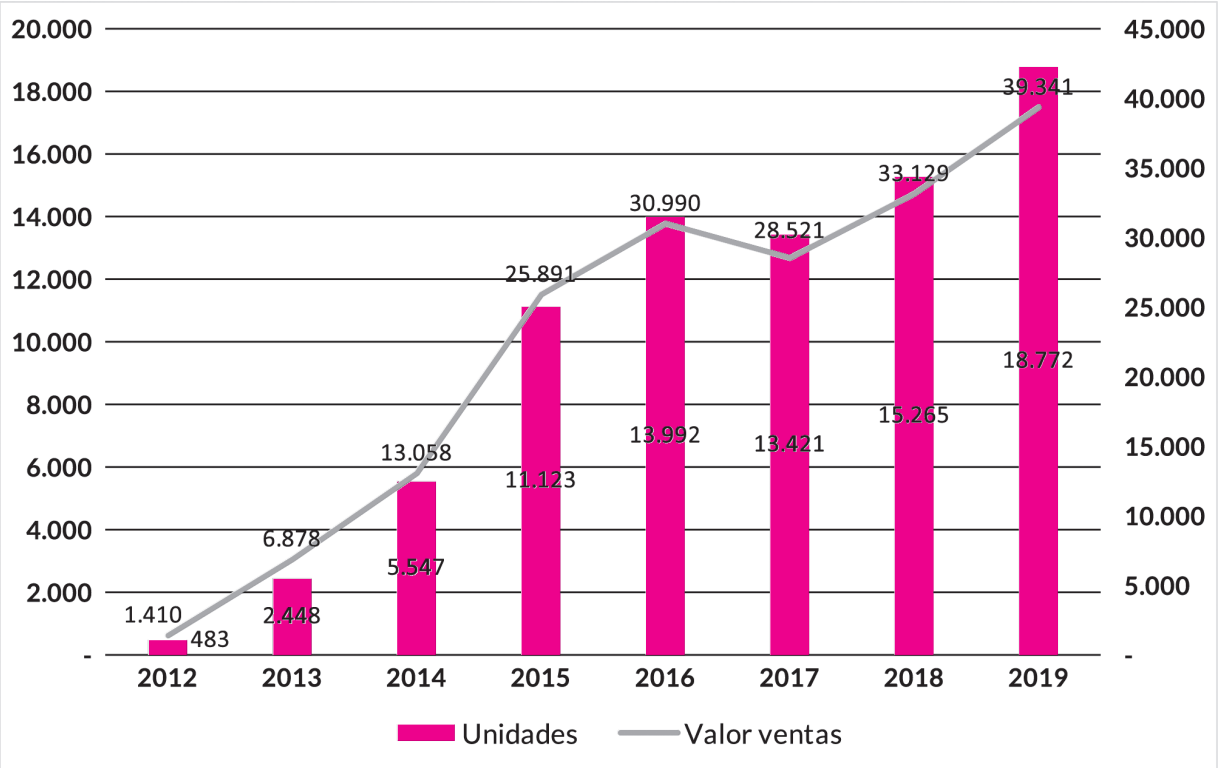

Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

### 6.5.20. Caso particular golimumab

Golimumab (Simponi de Janssen) vendió 81.051 unidades varias por $179.218 millones de pesos constantes y su consumo fue creciente de 2012 a 2019. En ambos casos y con ambas evoluciones no se vio el efecto favorable de la regulación de precios y/o la inclusión al POS en solo artritis reumatoidea.

Es de resaltar que, con estos últimos cinco medicamentos protegidos analizados, el sistema de salud gastó 2.056.859 millones de pesos (más de 2 billones de pesos).

**Gráfico 53. Ventas golimumab (Simponi) en unidades y valores (miles de unidades y millones de pesos constantes 2015)**




Fuente: Elaborado con base en información del Sismed.

# 7. Estimación del impacto en el valor total de ventas de PA protegidos, de las diferencias entre precios de medicamentos de marcas pioneras y los precios de medicamentos de marcas competidoras y medicamentos genéricos genuinos

Como se planteó en la sección 6.1, es un objetivo del presente estudio establecer el impacto que la protección de datos de prueba haya podido tener sobre la factura total de los medicamentos protegidos durante el tiempo que no han enfrentado competencia. A continuación, se presentan las estimaciones efectuadas con base en un escenario hipotético en el cual los medicamentos que gozaron de protección hubieran sido vendidos a los precios que, en promedio, han tenido aquellos que sí han constituido una competencia real en el mercado. Todo ello utilizando la información proveniente del Sismed, como se planteó en la sección 6. En primer lugar, se recoge la metodología seguida y posteriormente se consignan los resultados obtenidos.

## 7.1. Metodología para el cálculo del impacto en valor total de las ventas

Para establecer una aproximación a dicha cuantificación se procedió de la siguiente manera: se partió de los 37 PA con competencia, a los cuales se les calcularon sus precios estandarizados de marca pionera (MP), marca competidora (MC) y genérico genuino (GG),[8] cuando lo hubiera. Con esto se calcularon los niveles de

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

precios de MC y GG respecto a MP, asumiendo el precio de MP como 100 % y las MC y GG como proporción de esa MP. A continuación, se calculó el promedio de estos niveles para cada uno de los grupos terapéuticos, con lo cual se obtuvo el factor de cálculo (F). Tres grupos (B, D y S) quedaron sin información debido a la falta de competencia en los mismos. Lo anterior se puede observar en la Tabla 66.

**Tabla 66. Peso porcentual del precio de medicamentos competidores de marca y genéricos genuinos con respecto al del medicamento pionero, por grupo terapéutico, 2012-2019**

| Grupo | MC (%) | GG (%) | Menor entre competidores (%) |
|---|---|---|---|
| A | 42 | NA | 42 |
| B | NA | NA | NA |
| C | 67 | 36 | 36 |
| D | NA | NA | NA |
| G | 52 | 23 | 23 |
| H | 49 | NA | 49 |
| J | 61 | 40 | 40 |
| L | 67 | 48 | 48 |
| M | 57 | 60 | 57 |
| N | 61 | 50 | 50 |
| R | 15 | NA | 15 |
| S | NA | NA | NA |
| V | 65 | NA | 65 |
| Promedio general | 60 | 43 | 43 |

NA: No aplica, no hay datos.

Así, se obtuvo el precio de competencia como P*c* = P * F, siendo P el precio efectivamente reportado en la base de datos y F el factor de cálculo.

Como paso siguiente, se tomaron los datos de ventas durante los periodos de protección de cada uno de los PA, es decir, todas las transacciones reportadas entre la fecha de protección y la fecha de vencimiento. Así, por grupo terapéutico, se calculó la diferencia en el valor de ventas de la forma:

D*v* = (Q * P) – (Q * P*c*)

Donde P y Q son los precios y unidades efectivamente reportados, es decir, lo que sucedió realmente durante los periodos de protección. En últimas, lo que se muestra es la diferencia entre las cantidades vendidas valoradas a precio de pioneros en periodos de protección y las mismas cantidades vendidas, valoradas a precio de competidor.

## 7.2. Resultados

Estos resultados se muestran en la Tabla 67, página siguiente.

La Tabla 67 muestra, para cada grupo terapéutico con información completa, el monto de la diferencia en valor de las ventas totales que hubiera significado si todas las unidades se hubieran vendido al precio más bajo de los medicamentos competidores. El total de descuento para los ocho años arroja una cuantía superior a los dos billones de pesos constantes de 2015. Convertidos a la tasa promedio para ese año, de USD 2.743,39, equivaldría a un monto total de más de USD 857 millones de 2015. Esto significa una cifra cercana a los 300.000 millones de pesos por año, algo más de USD 100 millones. Los anteriores resultados son el reflejo del efecto directo de la protección de datos de prueba, es decir, sobre los cinco años. Si se tuvieran en cuenta efectos indirectos, como los años de retraso

**Tabla 67. Diferencia entre ventas valoradas a precios de pioneros y a precios de competidores, por grupo terapéutico, 2012-2019 (millones de pesos constantes de 2015)**

| Año | A | C | G | H | J | L | M | N | R | V | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2012 | 12.720 | 24.706 | 340 | 96 | 38.322 | 120.081 | 1.353 | 3.773 | 1.576 | 340 | 203.308 |
| 2013 | 12.097 | 40.077 | 448 | 1.243 | 40.786 | 144.641 | 783 | 5.850 | 2.589 | 662 | 249.176 |
| 2014 | 8.868 | 7.253 | 102 | 5.434 | 9.302 | 172.215 | 1.576 | 10.141 | 3.595 | 1.020 | 219.505 |
| 2015 | 17.680 | 4.248 | 292 | 3.545 | 6.033 | 190.392 | 2.456 | 14.474 | 3.647 | - | 242.768 |
| 2016 | 26.046 | 18.271 | 479 | 4.192 | 23.035 | 215.446 | 4.984 | 3.942 | 1.898 | - | 298.292 |
| 2017 | 30.819 | 42.591 | 304 | 4.580 | 15.104 | 201.888 | - | 2.754 | 622 | 4 | 298.666 |
| 2018 | 48.816 | 66.854 | 2.407 | 854 | 12.462 | 239.399 | - | 2.877 | 2.300 | - | 375.970 |
| 2019 | 34.633 | 76.870 | 8.472 | - | 17.926 | 319.000 | - | 1.070 | 4.286 | - | 462.257 |
| Total | 191.679 | 280.871 | 12.844 | 9.946 | 62.969 | 1.603.062 | 1.151 | 44.880 | 0.513 | 2.025 | 2.349.942 |

de entrada de la competencia, el mayor poder de mercado que logran los pioneros y demás, los resultados serían aún mayores.

Para dimensionar mejor la magnitud de este impacto se puede realizar el cálculo hipotético de la afectación en número de personas por el mayor monto de la factura farmacéutica: si se considera que el valor de la UPC para el 2021 en el régimen subsidiado es de $872.496 por el año, significaría que aproximadamente 335.000 personas se dejarían de asegurar. Para el régimen contributivo, cuya UPC está fijada en $938.826 para el año, el número de personas dejadas de asegurar sería de 312.000.

# 8. Conclusiones

## 8.1. Conclusión general

En el contexto de las políticas farmacéuticas se suele partir de un esquema, según el cual, para incentivar la innovación se utilizan instrumentos de propiedad intelectual como las patentes y la protección de datos, en el entendido de que los productos innovadores ingresarán al mercado en condición de monopolio, de manera que se puedan recuperar los costos de investigación, por un periodo limitado. Vencido el periodo, se espera que ingresen competidores a menores precios, que capturarán porciones crecientes del mercado estabilizando o reduciendo progresivamente el gasto.

Este estudio sugiere que los beneficiarios de los incentivos a la innovación han conseguido con diversos mecanismos maximizar sus ingresos durante los periodos de protección, pero a la vez han conseguido minimizar las posibilidades de competencia, por lo que el gasto en productos novedosos creció de manera exponencial. Los instrumentos a los que ha recurrido el Estado para estabilizar el gasto y racionalizar el uso han sido ineficaces.

En este documento se presentaron los resultados del análisis efectuado al comportamiento en el mercado farmacéutico, de nuevas entidades químicas (NEQ) que recibieron protección de datos de prueba, derivada de lo establecido en el Decreto 2085 de 2002, en particular entre 2012 y 2019. En la práctica, la protección que brinda este decreto a los laboratorios que la reciben forma parte de un amplio espectro de medidas destinadas a limitar la competencia, especialmente en los productos novedosos, que suelen representar fracciones crecientes del mercado. Se combina la exclusividad derivada de los datos de prueba, con la protección por patentes, con la derivada de la regulación especial de los productos de origen biológico y con la influencia del *marketing* sobre la prescripción.

El gran poder de mercado que logran mantener los laboratorios receptores de la protección deriva en una evolución creciente de sus ventas en cantidades y valores, sin importar incluso si los precios muestran tendencia a la baja como resultado de las medidas de control directo de precios adoptada en el país. No se puede evitar traer a la memoria que el control de precios implementado a partir de 2010 en Colombia obedeció a la verificación, primero por la sociedad civil, luego por los medios de comunicación y finalmente por el gobierno, de que los ciudadanos colombianos pagaban más por los productos novedosos que los de países de similar capacidad económica, pero también que los ciudadanos de países desarrollados.[9] La industria mostró un comportamiento abusivo, aunque ajustado a las normas.

Pero aún más, dado que la participación de la industria nacional se fundamenta precisamente en la competencia, esta combinación de modalidades de protección afecta en gran medida sus oportunidades de crecimiento e incluso de supervivencia. Este declive tiene implicaciones que se han puesto de manifiesto en la actual pandemia, pues el país, como muchos otros, ha perdido soberanía farmacéutica, lo que se expresa en que la dependencia de productos importados ha producido escasez de algunos productos críticos (Consultorsalud, 2020).

Por lo demás, el diferencial de precios observado entre los productos con protección de datos de prueba y aquellos que logran entrar al mercado a hacerles competencia, con cierto retraso una vez vence la protección, implica que el sistema de salud deba asumir una voluminosa factura por adquisición de medicamentos cuya pesada carga bien podría ser destinada a atender una porción mayor de la población, como se estableció en este estudio.

9 La lista de países de referencia internacional incluye Alemania, Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Ecuador, España, Estados Unidos, Francia, Italia, México, Noruega, Panamá, Perú, Portugal, Reino Unido, Sudáfrica, Turquía y Uruguay.

A continuación, se recogen las principales conclusiones derivadas de los análisis adelantados en esta investigación, no sin antes señalar que la información producida por las fuentes generadoras, el Invima y el Sismed, presenta deficiencias en relación con su consistencia en el tiempo, exactitud en datos puntuales, pertinencia de algunas variables incluidas y oportunidad en su entrega. Sin embargo, se debe tener en cuenta que son estas fuentes las que se consideran oficiales en el país. Estos problemas, que dan base a sistemas de información poco efectivos, demeritan la calidad de la información y plantean la necesidad de revisar muy bien la información para construir bases de datos más precisas, como las construidas para este estudio, que viabilicen el análisis del universo farmacéutico en el país y se constituyan en referencia sólida para la formulación de política pública.

## 8.2. Se confirman evidencias encontradas en el estudio de 2011

- La gran mayoría de titulares de registro de los productos protegidos son laboratorios extranjeros y en los pocos casos en que figuran empresas nacionales, estas corresponden a importadores o tramitadores ante las agencias regulatorias.
- El anterior hecho es una de las evidencias del nulo incentivo para la innovación local que representa el instrumento de la protección de datos.
- La protección de datos tampoco incentiva el registro de versiones genéricas una vez vence la protección, lo que impide el acceso a medicamentos de más bajo precio para el sistema de salud.
- Mucho menos se evidencia que la protección de datos sea un incentivo para introducir competencia al mercado farmacéutico en el país.
- El grupo de medicamentos anticancerígenos son los de más peso, tanto en la cantidad de moléculas protegidas, como en la porción de mercado que cubren.

## 8.3. Características de los productos protegidos

Geográficamente, hay una dominación de Estados Unidos y Europa en la presencia farmacéutica. EE. UU. es, por mucho, el país de origen de los laboratorios que cuentan con mayor cantidad de registros y de protección de datos. Los países latinoamericanos, a excepción de Argentina, no tienen figuración en el mercado farmacéutico nacional. Esto pareciera ser una consecuencia de la firma de tratados de libre comercio.

- Las ventas de los medicamentos pioneros han duplicado su participación en el mercado farmacéutico (del 11 % al 23 %) cuando se observa su comportamiento comercial más allá del periodo de protección de datos.
- Si bien el porcentaje del valor que corresponde a medicamentos protegidos en relación con el valor total del mercado de medicamentos es bajo (5 % a 7 %), esta situación cambia cuando se contempla el peso que tienen los medicamentos protegidos en relación con los medicamentos no-PBS-UPC (36 % en 2019).
- Cuando se examina la participación de los medicamentos protegidos dentro de los grupos terapéuticos al que pertenecen, su peso relativo en el mercado aumenta hasta un 55 %, como es el caso de los agentes antineoplásicos.
- De acuerdo con las ventas reportadas al Sismed, en el periodo 2012-2019 aumentó del 13 % al 38 % la participación, en cantidades, de productos con protección de datos que son ofrecidos por laboratorios nacionales sobre el total de productos protegidos. La participación en valor corresponde a un escaso 2 % a 5 %.
- Una vez vencida la protección de datos, la competencia que ingresa al mercado se presenta tan solo en productos de síntesis química, con absoluta ausencia de productos biológicos, por lo menos hasta 2019, año límite para este estudio.

- La protección de que gozan los medicamentos bajo el Decreto 2085 se prolonga más allá de los cinco años reglamentarios. Se encontró que de los 40 principios activos protegidos que presentan las mayores ventas, el 53 % no tiene competidor en el mercado, después de siete años de vencida la protección.
- En el estudio se identificaron las posibles causas existentes para el retraso o la inexistencia de competencia y se exploraron algunas de ellas:

  — Existencia concomitante de protección para los mismos mediante el instrumento de patente. En el estudio se encontró que el 29,3 % de los productos con protección de datos gozaban al tiempo de protección por patente, y para el 37 % de estos su patente vence más allá del 2031.

  — Una barrera adicional para el ingreso de competidores es la parcializada implementación de la legislación sobre medicamentos biológicos. La presión ejercida por la industria farmacéutica de innovación por una regulación diferenciada para este tipo de productos permite agregar una nueva modalidad de restricción a la competencia.
- El resultado ha sido que los productos de origen biológico han ido conquistando una participación creciente en el mercado farmacéutico en Colombia y que, por esa virtual ausencia de competidores, sus precios son de los más altos.
- En el estudio se evidenció que más allá de la protección regulatoria de la que gozan los medicamentos cobijados por el Decreto 2085, existe una protección de facto, que consiste en una estrategia diseñada por los laboratorios, que se puede denominar como "protección ampliada", la que en promedio correspondió en el periodo a una quinta parte de la totalidad de los productos protegidos.

- Esta estrategia consiste en buscar que la protección otorgada a una NEQ pueda "ampliar" el mercado en el cual la exclusividad puede ser ejercida mediante el recurso de ofrecer una nueva concentración o forma farmacéutica, o una nueva indicación terapéutica. Otra forma de ampliación de la protección, constatada en varios casos, consiste en combinar una NEQ protegida con otro principio activo, pues la combinación gozará de protección, aunque el otro principio activo se encuentre en el dominio público.

## 8.4. Comportamiento en el tiempo del mercado de principios activos protegidos

- Las ventas de los PA protegidos exhiben un crecimiento sostenido (exponencial, en el caso de los PA biológicos) a lo largo de los ocho años de análisis: en términos constantes (valores de 2015) las ventas de medicamentos de síntesis química se multiplican por 3 veces y los de origen biológico lo hacen por 4 veces, lo que sin duda significa una gran carga para el financiamiento del sistema de salud.
- Esta gran ampliación del gasto farmacéutico se debe fundamentalmente al aumento de las cantidades vendidas, dado que en términos generales los precios en términos reales mostraron una tendencia a la baja. En efecto, las cantidades en el caso de los PA de origen biológico con regulación de precios se multiplicaron por 111 veces, mientras los no regulados lo hicieron por 64 veces, en los ocho años analizados. Por su parte, las cantidades vendidas de medicamentos de síntesis química con regulación de precios se multiplicaron por 13,6 veces, mientras que los no regulados lo hicieron por 6,5 veces.
- La tendencia a la baja de los precios en términos reales o constantes se dio en las dos categorías de medicamentos, así estén regulados o no lo estén. En el caso de los biotecnológicos, la caída fue en promedio del 18 % para los regulados y del 10 % para los no regulados. Para el caso

de los de síntesis química la caída fue del 16 % para los no regulados y del 38 % para los regulados.

- El comportamiento observado de los precios de medicamentos protegidos permite evaluar la efectividad de la política de control directo, mientras los menores precios de los productos regulados parecieran halar también a la baja los precios de los no regulados, tanto en el caso de los medicamentos biológicos que no enfrentan competencia como en los de síntesis química, que sí la tienen. Vale anotar, sin embargo, que existen medicamentos con precio regulado, pero que se comportan por fuera de la tendencia, como es el caso del Ruxolitinib, que presentó un alza de precio del 46 % en términos reales, lo que podría estar indicando la presencia de cierta debilidad en el ejercicio de un control efectivo de la norma. Con todo, la existencia de regulación de precios pareciera no tener incidencia sobre la estructura del mercado farmacéutico de las moléculas protegidas.
- La competencia que se presenta en el mercado de medicamentos de síntesis química, es muy débil: las marcas pioneras abarcaban en 2016 el 79,4 % de los productos correspondientes a 17 PA, mientras las marcas competidoras lo hacen en un 13 % y los genéricos genuinos apenas alcanzan el 7,6 %. Esta estructura de mercado constituye un esquema cuasi monopólico, cuando no oligopólico, e ilustra el fracaso de la protección de datos de prueba como instrumento para incentivar la competencia en los mercados.
- Los análisis de precios para esta estructura de mercado muestran que efectivamente existe una diferencia entre los precios de los medicamentos titulares de protección (pioneros) y los dos tipos de competidores: de marca y genéricos. En promedio, los precios de los medicamentos competidores de marca son el 60 % del precio de los pioneros y los de los medicamentos genéricos genuinos (con la denominación común internacional como nombre), el 43 %.

- El alto poder de mercado que ostentan los laboratorios productores de medicamentos protegidos no permite que se manifiesten las ventajas de la competencia, puesto que, como ha sido señalado, el monopolio tiende a prolongarse en el tiempo. Para este estudio se encontró que, en el caso de los PA de síntesis química protegidos, se introducen al mercado productos competidores al cabo de 3,1 años en promedio, una vez vence la protección de datos, con un rango de uno a ocho años. Por demás, del total de los 163 PA de síntesis química protegidos, a 2019 un total de 126 PA (77,3 %) aún no enfrentaban competencia. No sobra recordar que en los productos biológicos no existe competencia.
- Estas diferencias están marcadas por un patrón de comportamiento que parece configurarse en la industria: al vencer la protección se espera un tiempo (tres años, en promedio) durante el cual sigue vigente el precio original; pasado ese tiempo son lanzados al mercado productos competidores de marca y solo tiempo después aparecen los genéricos genuinos. Esta estrategia tiene, desde luego, incidencia en el gasto farmacéutico al postergar el acceso a medicamentos de precio más bajo.
- La situación anterior se ve reforzada por el hecho de que se detectaron medicamentos que han recibido protección, pero que no entran al mercado, o lo hacen esporádicamente, dejando años en que no son ofertados y que, por lo tanto, pueden estar abriendo espacio a entidades farmacéuticas más costosas. En dirección similar a las enunciadas, se presenta el caso de introducción al mercado de productos con asociaciones de PA en el ánimo de prolongar el poder de mercado para medicamentos cuya protección ha vencido.

## 8.5. Impacto económico de la protección de datos de prueba

- El comportamiento de los precios y las ventas de algunos medicamentos para enfermedades raras confirma su evolución creciente en el tiempo, lo que implica un alto impacto para las finanzas del sistema de salud. Así, las ventas totales de medicamentos antineoplásicos con regulación de precios se multiplicaron por nueve veces entre 2012 y 2019. Las de medicamentos antiinfecciosos se duplicaron en el mismo lapso.

- El estudio documenta veinte casos particulares de evidentes estrategias de protección ampliada diseñadas por laboratorios titulares, que lleva a las siguientes consideraciones:

  — El más importante de esos recursos es el precio. La débil regulación de precios vigente permite grandes diferencias a favor de las marcas en el canal comercial.

  — La debilidad normativa e institucional del Invima permite aprobar indicaciones sin suficiente evidencia e introducir competidores ficticios.

  — La protección de datos de prueba genera una protección real que va mucho más allá del tiempo otorgado, por los recursos que las farmacéuticas usan para ampliarla, la debilidad de las instituciones que no pueden impedir excesos y la inexistencia de un sistema permanente de evaluación de pertinencia y seguimiento estadístico de resultados en salud.

- Finalmente, el cálculo efectuado sobre el impacto que la protección de datos de prueba haya podido tener sobre la factura total de los medicamentos protegidos durante el tiempo que no enfrentaban competencia arroja un posible sobre costo de más de dos billones de pesos constantes de 2015, que equivaldría a un monto total de más de 857

millones de dólares del mismo año. Esto significaría que, al valor de la UPC fijado para 2021, por el mayor gasto farmacéutico se estarían dejando de asegurar un equivalente a 335.000 personas en el régimen subsidiado o 312.000 personas en el régimen contributivo.

# 9. Recomendaciones

- El Invima y el Sismed deben mejorar la calidad, pertinencia, oportunidad y disponibilidad de la información que producen sobre medicamentos.
- La valoración de la magnitud de la inversión debiera ser pieza clave en el trámite administrativo que concede la protección de datos de prueba.
- El Invima debiera adoptar métodos más precisos para la aplicación de los requisitos y excepciones del Decreto 2085, para evitar protecciones injustificadas que limitan la competencia.
- Se debe incentivar el desarrollo de una industria nacional, más allá de la simple adopción de mecanismos de protección a la propiedad intelectual.
- Se puso en evidencia que la industria innovadora ha utilizado una combinación de estrategias para bloquear o limitar la competencia más allá de lo que, en rigor, persiguen las normas de protección y estímulo a la innovación, como las patentes y la protección de datos. A fin de propender por el equilibrio entre el estímulo a los innovadores y la promoción de la competencia es recomendable que:

  – El Invima desarrolle metodologías que aseguren una aplicación rigurosa del Decreto 2085.

  – El Ministerio de Salud y Protección Social revise la implementación de la regulación de biológicos para facilitar el ingreso de genéricos de biológicos.

– Vigilar las solicitudes de registros nuevos y de modificaciones a registros existentes para evitar protecciones ampliadas, falsos competidores y las burlas a las medidas de control de precios.

– La Superintendencia de Industria y Comercio debe mejorar la calidad, pertinencia, oportunidad y disponibilidad de la información que produce sobre patentes.

La evaluación del impacto de la protección de datos y su combinación con otras formas de protección muestra un exceso en el gasto que compromete la estabilidad financiera del sistema de salud. Las anteriores recomendaciones buscan establecer condiciones para aliviar la carga financiera de los medicamentos novedosos sobre el Sistema de salud.

# Referencias

Adjei, A. (2004). Pharmacology and Mechanism of Action of Pemetrexed. *Clinical Lung Cancer, 5*, S51-S55. https://doi.org/10.3816/CLC.2004.s.003

American Cancer Society. (2018). *Terapias dirigidas para la leucemia mieloide crónica.* https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/terapias-dirigidas.html

Amgen. (2018). *La Comisión Europea aprueba MVASI® (biosimilar de BEVACIZUMAB) para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.* http://www.amgen.es/es-ES/prensa/noticias-espana/2018/01/comision_europea_aprueba-mvasi_tratamiento_cancer

Arnaboldi, V., Passarella, A., Conti, M., y Dunbar, R. (2015). Evolutionary Dynamics in Twitter Ego Networks. En *Online Social Networks: Human Cognitive Constraints in Facebook and Twitter Personal Graphs* (pp. 75-92). Elsevier.

Asociación Colombiana de Retina y Vítreo (Acorev). (2020). Documentos sobre Avastin. Documentos sobre Avastin. https://sites.google.com/site/acorev/home/documentos-sobre-avastin

Baker, S., y Reddy, E. (2009). Mechanisms of Resistance to Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. En *Drug Resistance in Cancer Cells* (pp. 73-93). https://doi.org/10.1007/978-0-387-89445-4_4

Bardin, L. (1977). *Análise de conteúdo.* Edições 70.

BBC News Mundo. (2009, septiembre 2). Multa récord para Pfizer. BBC News Mundo. https://www.bbc.com/mundo/economia/2009/09/090902_1730_multa_pfizer

Boschi, D., Pippione, A., Sainas, S., y Lolli, M. (2019). Dihydroorotate dehydrogenase inhibitors in anti-infective drug research. *European Journal of Medicinal Chemistry, 183*, 111681. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111681

Bronte, G., Rolfo, C., Giovannetti, E., Cicero, G., Pauwels, P., Passiglia, F., Castiglia, M., Rizzo, S., Vullo, F., Fiorentino, E., Van Meerbeeck, J., y Russo, A. (2014). Are erlotinib and gefitinib interchangeable, opposite or complementary for non-small cell lung cancer treatment? Biological, pharmacological and clinical aspects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology, 89*(2), 300-313. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.08.003

Centro de Información de Medicamentos. (2015a). Ficha técnica Esbriet 801 mg. Comprimidos recubiertos con película. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111667018/FT_111667018.html

Centro de Información de Medicamentos. (2015b). Ficha técnica Gilenya 0,5 mg. Cápsulas duras. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html

Centro de Información de Medicamentos. (2017). Ficha técnica Revlimid 25 mg. Cápsulas duras. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391004/FT_07391004.html

Centro de Información de Medicamentos. (2021). Buscador para profesionales sanitarios. https://cima.aemps.es/

Chadha, N., y Silakari, O. (2018). Indoles: As Multitarget Directed Ligands in Medicinal Chemistry. En O. Silakari (Ed.), *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules* (pp. 285-321). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102083-8.00008-X

Chemspider. (2021). *4-anilinoquinazoline*. http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.287031.html

Chłoń-Rzepa, G., Bucki, A., Kołaczkowski, M., Partyka, A., Jastrzębska-Więsek, M., Satała, G., Bojarski, A., Kalinowska-Tłuścik, J., Kazek, G., Mordyl, B., Głuch-Lutwin, M., y Wesołowska, A. (2016). Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5-HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 31*(6), 1048-1062. https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1088844

Chung, N. C., Miasojedow, B., Startek, M., y Gambin, A. (2019). Jaccard/Tanimoto similarity test and estimation methods for biological presence-absence data. *BMC Bioinformatics, 20*(15), 644. https://doi.org/10.1186/s12859-019-3118-5

Clinton Health Access Report. (2020). *Hepatitis C.* https://3cdmh310dov3470e6x160esb-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2020/05/Hepatitis-C-Market-Report_Issue-1_Web.pdf

Collier, R. (2013). Drug patents: The evergreening problem. *Canadian Medical Association Journal, 185*(9), E385-E386. https://doi.org/10.1503/cmaj.109-4466

Comisión de la Comunidad Andina. (2000). Artículo 266, Decisión 486 de 2000. http://acpi.org.co/wp-content/uploads/2016/11/DECISI%C3%93N-486.pdf

Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo, Centro Internacional de Comercio y Desarrollo Sostenible (UNCTAD-ICTSD, por sus siglas en inglés). (2005). *Resource Book on TRIPS and Development.* Cambridge University Press. https://unctad.org/system/files/official-document/ictsd2005d1_en.pdf

Consultorsalud. (2020). Alerta en Latinoamérica por desabastecimiento de medicamentos. https://consultorsalud.com/latinoamerica-alerta-escasez-de-medicamentos/

Contraloría General de la República (CGR). (2020a). *Brechas de eficiencia en el gasto en salud por recobros. El caso de cuatro medicamentos.* https://observatoriofiscal.contraloria.gov.co/Publicaciones/0_Estudio%204%20medicamentos%20Versi%C3%B3n%20Final%20Revisada%20CIRM.pdf

Contraloría General de la República (CGR). (2020b). Recobros indebidos y sobrecostos en medicamentos, a la cabeza de modalidades más frecuentes de menoscabo a recursos de la salud. *Comunicado de prensa 147.* https://www.contraloria.gov.co/contraloria/sala-de-prensa/boletines-de-prensa/boletines-de-prensa-2020/-/asset_publisher/9IOzepbPkrRW/content/recobros-indebidos-y-sobrecostos-en-medicamentos-a-la-cabeza-de-modalidades-mas-frecuentes-de-menoscabo-a-recursos-de-la-salud?inheritRedirect=false

Core Servicios SAS (2020, septiembre 14). Responsabilidad por uso no autorizado de medicamentos [circular para Asociación Colombiana de Retina y Vítreo —Acorev—]. http://www.observamed.org/PLUS/Vigilancia_Activa/RealidadesEPS/SURAepsACOREV_ConceptoUsosDeAntiangiogenicos_17sep20.pdf

Correa, C. (2002). *Protección de los datos presentados para el registro de productos farmacéuticos. Implementación de las normas del acuerdo TRIPS* (1.ª ed.). South Centre. https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2019/02/Bk_2002_Protection-of-Data-Submitted-for-Pharmaceuticals-Registration_EN.pdf

Cortés, M. E., Rossi, F., y Vásquez, M. (2012). *Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia* (1.ª, vol. 2). Ifarma. http://web.ifarma.org/images/files/buscandoremedio/BuscandoRemedio_2.pdf

Deanda, F., Hightower, K., Nolte, R., Hattori, K., Yoshinaga, T., Kawasuji, T., y Underwood, M. (2013). Dolutegravir Interactions with HIV-1 Integrase-DNA: Structural Rationale for Drug Resistance and Dissociation Kinetics. *PloS One, 8*, e77448. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077448

Decreto 2085 de 2002. Por el cual se reglamentan aspectos relacionados con la información suministrada para obtener registro sanitario respecto a nuevas entidades químicas en el área de medicamentos. http://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/decreto_2085_2002.htm

Dhuguru, J., y Skouta, R. (2020). Role of Indole Scaffolds as Pharmacophores in the Development of Anti-Lung Cancer Agents. *Molecules, 25*(7). https://doi.org/10.3390/molecules25071615

Drugbank. (2021, abril). Drugbank Online. https://go.drugbank.com/

Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). (2018). *Innovación y acceso para poblaciones desatendidas.* Drugs for Neglected Diseases initiative. https://dndi.org/wp-content/uploads/2018/09/DNDi_innovacion-y-acceso-para-poblaciones-desatendidas.pdf

*El Tiempo*. (2020). Recobros abusivos de cuatro medicamentos encienden alarmas. https://www.eltiempo.com/justicia/investigacion/medicamentos-contraloria-alerta-por-recobros-excesivos-fuera-del-plan-de-beneficios-545117

European Medicines Agency (EMA). (2012). *Update of questions and answers about biosimilar medicines.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-update-questions-answers-biosimilar-medicines_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). (2021). Cyltezo. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyltezo

Frenette, C. (2017). The Role of Regorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology, 13*(2), 122-124.

Fundación IFARMA. (2012). *Impacto de 10 años de protección de datos en medicamentos en Colombia.* Serie Buscando Remedio 2. https://www.ifarma.org/uploads/8/2/9/4/82946470/proteccion.pdf

Gaczynska, M., y Osmulski, P. (2014). Harnessing Proteasome Dynamics and Allostery in Drug Design. *Antioxidants & Redox Signaling, 21.* https://doi.org/10.1089/ars.2013.5816

Ghorpade, R., Kumar, D., Nayak, S., y Acharya, B. (2019). Design and synthesis of muscarinic acetylcholine receptor (mAChR) antagonist: pharmacophore-based screening and structure-based optimization. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly, 150*(7), 1335-1347. https://doi.org/10.1007/s00706-019-02442-2

Guedes, R., Serra, P., Salvador, J., y Guedes, R. (2016). Computational Approaches for the Discovery of Human Proteasome Inhibitors: An Overview. *Molecules, 21*(7). https://doi.org/10.3390/molecules21070927

Gupta, A., Bhunia, S., Balaramnavar, V., y Saxena, A. (2011). Pharmacophore modelling, molecular docking and virtual screening for EGFR (HER 1) tyrosine kinase inhibitors. *SAR and QSAR in Environmental Research, 22*, 239-263. https://doi.org/10.1080/1062936X.2010.548830

Houst, J. (2020). Antifungal Drugs. *Metabolites, 10*(3), 106. https://doi.org/10.3390/metabo10030106

Ikejiri, K., Akizawa, T., Kondo, Y., Endo, Y., y Fukagawa, M. (2019). Evocalcet: A New Oral Calcimimetic for Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Therapeutic Apheresis and Dialysis, 24*. https://doi.org/10.1111/1744-9987.13434

Infobae. (2011). "La FDA prohíbe a Roche vender Avastin contra el cáncer de mama". *Infobae.* https://www.infobae.com/2011/11/18/1038279-la-fda-prohibe-roche-vender-avastin-contra-el-cancer-mama/

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). (2021). Entidades protegidas por el Decreto 2085 de 2002. https://cutt.ly/DOuPC7H

Instituto Nacional del Cáncer. (2011, febrero 2). *Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico*. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-del-receptor-del-factor-de-crecimiento-epidermico

Intagliata, S., Helal, M. A., Materia, L., Pittalà, V., Salerno, L., Marrazzo, A., Cagnotto, A., Salmona, M., Modica, M. N., y Romeo, G. (2020). Synthesis and Molecular Modelling Studies of New 1,3-Diaryl-5-Oxo-Proline Derivatives as Endothelin Receptor Ligands. *Molecules, 25*(8). https://doi.org/10.3390/molecules25081851

Ismail, R., Abou-Seri, S., Eldehna, W., Ismail, N., Elgazwi, S., Ghabbour, H., Ahmed, M., Halaweish, F., y Abou El Ella, D. (2018). Novel series of 6-(2-substitutedacetamido)-4-anilinoquinazolines as EGFR-ERK signal transduction inhibitors in MCF-7 breast cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry, 155*, 783-792. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.024

Izbicka, E., Diaz, A., Streeper, R., Wick, M., Campos, D., Steffen, R., y Saunders, M. (2009). Distinct mechanistic activity profile of pralatrexate in comparison to other antifolates in in vitro and in vivo models of human cancers. *Cancer Chemotherapy and*

*Pharmacology, 64*(5), 993-999. https://doi.org/10.1007/s00280-009-0954-4

Jain, S., Diefenbach, C., Zain, J., y O'Connor, O. (2011). Emerging role of carfilzomib in treatment of relapsed and refractory lymphoid neoplasms and multiple myeloma. *Core Evidence, 6*, 43-57. https://doi.org/10.2147/CE.S13838

Kubinyi, H. (2002). Chemical similarity and biological activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society, 13*(6). https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000600002

Lasserre, P. (2018, diciembre 5). *Molecular Similarity Search: A Simple but Powerful Drug Discovery Tool.* Medium. https://medium.com/gsi-technology/molecular-similarity-search-a-simple-but-powerful-drug-discovery-tool-2b991d78c191

Leppert, W. (2015). Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. *Drug Design, Development and Therapy, 9,* 2215. https://doi.org/10.2147/DDDT.S32684

Liu, J., Huang, H., Deng, X., Xiong, R., Cao, X., Tang, G., Wu, X., Xu, S., y Peng, J. (2019). Design, synthesis and broad-spectrum BCR-ABL inhibitory activity of novel thiazolamide-benzamide derivatives. *RSC Advances, 9*(4), 2092-2101. https://doi.org/10.1039/C8RA10096A

Lizarazo, O. (2015). Colombia, ¿demasiado flexible en patentes de invención? *Periódico Universidad Nacional de Colombia* (divulgación), 191. 7. http://www.unperiodico.unal.edu.co/dper/article/colombia-demasiado-flexible-en-patentes-de-invencion.html

Maggiora, G., Vogt, M., Stumpfe, D., y Bajorath, J. (2014). Molecular Similarity in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry, 57*(8), 3186-3204. https://doi.org/10.1021/jm401411z

Martínez, P., y Tripo, F. (2019). *Innovación y propiedad intelectual: el caso de las patentes y el acceso a medicamentos.* Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cepal).

Martínez-Pardo, D. (2012). Deficiencias de tetrahidrobiopterina (BH4): Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediátrica de México, 33*(6).

Martorana, A., y Lauria, A. (2020). Design of antitumor drugs targeting c-kit receptor by a new mixed ligand-structure based method. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 100*, 107666. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2020.107666

McTaggart, F., Buckett, L., Davidson, R., Holdgate, G., McCormick, A., Schneck, D., Smith, G., y Warwick, M. (2001). Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *The American Journal of Cardiology, 87*(5, Suppl. 1), 28-32. https://doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01454-0

Medicines Patent Pool. (2015). *Daclatasvir (DAC).* https://medicinespatentpool.org/licence-post/daclatasvir-dac/

Med-informática. (2012). Moléculas Protegidas—Enero 2012.

Med-informática. (2014). Boletín BIS-BCM. http://www.med-informatica.net/BIS/BisBCM02de2014_06a12ene14.htm

Med-informática. (2018). *Boletín Regulación de Precios de Medicamentos en Colombia.* http://www.med-informatica.net/BIS/Especiales/RegulacionPreciosMedicamentos.htm#7

Mendes, F. (2015). *Uso de fingerprints de farmacóforospotenciais para comparação de sítiosprotéicos e ligantes ativos* (Tesis de Programa de Posgraduación en Bioinformática, Universidade Federal de Minas Gerais). Repositório UFMG: http://hdl.handle.net/1843/35075.

Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud). (2011). Enfermedades huérfanas. https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx

Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud) (2019b). *Boletín 02 SISMED. Secretaría Técnica de la Comisión de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.* Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/boletin-sismed-02-2019.pdf

Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud). (2013). Resolución 005521. http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/EvaluacionesFT/DRBCyTAS_ListadoTecnologiasPOS2014_Anexo1Resolucion5521de2013.pdf

Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud). (2014, septiembre 14). Decreto 1782 de 2014. Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario. https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf

Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud). (2019a). *Análisis de las prescripciones de tecnologías en salud no financiadas con recursos de la UPC realizadas a través del módulo general de la herramienta tecnológica Mipres durante 2018.* https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/RBC/informe-final-prescripciones-mipres-2018.pdf

Misión Salud-IFARMA. (2015). *Comentarios a la guía de inmunogenecidad para productos biológicos.* https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/mision-salud-ifarma-comentarios-guia-inmunogenicidad.pdf

Ogawa, E., Furusyo, N., y Nguyen, M. (2017). Tenofovir alafenamide in the treatment of chronic hepatitis B: Design, development, and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy, 11,* 3197-3204. https://doi.org/10.2147/DDDT.S126742

Panga, S., Podila, N. K., y Ciddi, V. (2018). Design, Synthesis, Characterization, and In Vitro Evaluation of Isatin-Pomalidomide Hybrids for Cytotoxicity against Multiple Myeloma Cell Lines. Journal of Heterocyclic Chemistry, 55(12), 2919-2928. https://doi.org/10.1002/jhet.3365

Pellom, S., y Shanker, A. (2012). Development of Proteasome Inhibitors as Therapeutic Drugs. *Journal of Clinical & Cellular Immunology, S5,* 5. https://doi.org/10.4172/2155-9899.s5-005

Peretto, I., Forlani, R., Fossati, C., Giardina, G., Giardini, A., Guala, M., Porta, E., Petrillo, P., Radaelli, S., Radice, L., Raveglia, L., Santoro, E., Scudellaro, R., Scarpitta, F., Bigogno, C., Misiano, P., Dondio, G., Rizzi, A., Armani, E., y Imbimbo, B. (2007). Discovery of Diaryl Imidazolidin-2-one Derivatives, a Novel Class of Muscarinic M3 Selective Antagonists (Part 1). *Journal of Medicinal Chemistry, 50,* 1571-1583. https://doi.org/10.1021/jm061159a

Pharma Baires. (2019). Abbvie bloquea el biosimilar de Humira, el medicamento de mayor venta en el mundo. http://www.pharmabaires.com/1333-abbvie-bloquea-el-biosimilar-de-humira-el-medicamento-de-mayor-venta-en-el-mundo.html

Pittalà, V., Modica, M., Romeo, G., Materia, L., Salerno, L., Siracusa, M., Cagnotto, A., Mereghetti, I., y Russo, F. (2005). A facile synthesis of new 2-carboxamido-3-carboxythiophene and 4,5,6,7-tetrahydro-2-carboxamido-3-carboxythieno[2,3-c]pyridine derivatives as potential endothelin receptors ligands. *Il Farmaco, 60*(9), 711-720. https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.06.005

Portal del Medicamento. (2021). Los riesgos de la sobreutilización de gabapentina y pregabalina. https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/terapeutica/ojo-markov/riesgos-sobreutilizacion-gabapentina-pregabalina

POSpópuli. (2020). Adalimumab. https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/resultadomedicamentos.aspx?value=H4sIAAAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAM%2beT8lMz0fFtjC2MDtaTS4sLS1JRE28SUxJzM3NLcxCRuAP61Gmc3AAAAaspx?value=H4sIAAAAAAAAEAGNgZGBg%2bA8EIBoE2EAM%2beT8lMz0fFtjC2MDtaTS4sLS1JRE28SUxJzM3NLcxCRuAP61Gmc3AAAA

Regálate un M1nuto. (2018). Declarar de interés público medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C: Tres años esperando. inicio. https://www.regalateunminuto.net/single-post/2018/11/05/declarar-de-interes-publico-medicamentos-para-el-tratamiento-de-la-hepatitis-c-tres-anos

Restrepo, L., y Delgado, J. (2015). *Medicamentos biológicos sin barreras.* Misión Salud. https://www.mision-salud.org/wp-content/uploads/2015/06/Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-sin-Barreras.pdf

Rossari, F., Minutolo, F., y Orciuolo, E. (2018). Past, present, and future of BCR-ABL inhibitors: From chemical development to clinical efficacy. *Journal of Hematology & Oncology, 11*(1), 84. https://doi.org/10.1186/s13045-018-0624-2

Saketi, J., Boddapati, S., Adil, S., Shaik, M., Alduhaish, O., Siddiqui, M., y Bollikolla, H. (2020). Pd(PPh3)4 Catalyzed Synthesis of Indazole Derivatives as Potent Anticancer Drug. *Applied Sciences*, *10*(11), 3792. https://doi.org/10.3390/app10113792

Saladrigas, M. (2004). El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Panacea, 5*(15), 58-60.

Saleh, N., El-Gaby, M., El-Adl, K., y Abd El-Sattar, N. (2020). Design, green synthesis, molecular docking and anticancer evaluations of diazepam bearing sulfonamide moieties as VEGFR-2 inhibitors. *Bioorganic Chemistry, 104*, 104350. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104350

Salud y Fármacos. (2018). Humira. La fórmula del medicamento más vendido, Humira: Comience a un precio alto, y siga aumentando. Salud y Fármacos. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/may201802/55_hu

Salud y Fármacos. (2020). *Reino Unido. El regulador del Reino Unido admite el uso no autorizado del oncológico Avastin para una afección ocular grave.* Salud y Fármacos. https://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/feb202005/41_re

Schiestl, M., Ranganna, G., Watson, K., Jung, B., Roth, K., Capsius, B., Trieb, M., Bias, P., y Maréchal-Jamil, J. (2020). The Path Towards a Tailored Clinical Biosimilar Development. *BioDrugs, 34*(3), 297.

Seuba, X. (2010). *La protección de la salud ante la regulación internacional de los productos farmacéuticos* (1.ª ed.). Marcial Pons.

Seuba, X., y Genovesi, M. (2013). Implementación del régimen de protección de datos de prueba presentados al registro farmacéutico. En *Propiedad intelectual, competencia y aspectos regulatorios del medicamento: determinantes internacionales y política pública* (1.ª ed., pp. 117-169). Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias Jurídicas.

Shah, K., Raghavan, S., Hou, Z., Matherly, L., y Gangjee, A. (2018). Development and validation of chemical features-based proton-coupled folate transporter/activity and reduced folate carrier/activity models (pharmacophores). *Journal of Molecular Graphics & Modelling, 81*, 125-133. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2018.02.007

Silva, S. (2018). Reumatólogos y biotecnológicos, una relación incómoda. *El Espectador.* https://www.elespectador.com/noticias/salud/reumatologos-y-biotecnologicos-una-relacion-incomoda/

Stępnicki, P., Kondej, M., y Kaczor, A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules, 23,* 87. https://doi.org/10.3390/molecules23082087

Trojan, J., y Waidmann, O. (2016, octubre 27). Role of Regorafenib as Second-line Therapy and Landscape of Investigational Treatment Options in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology Nurse Advisor.* https://www.oncologynurseadvisor.com/home/cancer-types/liver-cancer/role-of-regorafenib-as-second-line-therapy-and-landscape-of-investigational-treatment-options-in-advanced-hepatocellular-carcinoma/

Velásquez, G. (2017). *El debate internacional sobre los medicamentos genéricos de origen biológico.* Documento de investigación 82. https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2017/11/RP82_The-International-Debate-on-Generic-Medecines-of-Biological-Origin_ES.pdf

World Health Organization (WHO). (2018). *Experts Comitee on Biological Products.* Q&A.

Xie, H., Zeng, L., Zeng, S., Lu, X., Zhao, X., Zhang, G., Tu, Z., Xu, H., Yang, L., Zhang, X., Wang, S., y Hu, W. (2013). Highly potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors derived from Alogliptin through pharmacophore hybridization and lead optimization. European Journal of Medicinal Chemistry, 68, 312-320. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.010

Yu, J., Zhou, P., Hu, M., Yang, L., Yan, G., Xu, R., Deng, Y., Li, X., y Chen, Y. (2019). Discovery and biological evaluation of darolutamide derivatives as inhibitors and down-regulators of wild-type AR and the mutants. *European Journal of Medicinal Chemistry, 182*, 111608. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111608

Zajdel, P., Partyka, A., Marciniec, K., Bojarski, A. J., Pawlowski, M., y Wesolowska, A. (2014). Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole: Novel antipsychotic agents? *Future Medicinal Chemistry, 6*(1), 57-75. https://doi.org/10.4155/fmc.13.158

Zhang, H. (2016). Three generations of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors developed to revolutionize the therapy of lung cancer. *Drug Design, Development and Therapy, 10*, 3867-3872. https://doi.org/10.2147/DDDT.S119162

Zhang, H., Unal, H., Gati, C., Han, G. W., Liu, W., Zatsepin, N. A., James, D., Wang, D., Nelson, G., Weierstall, U., Sawaya, M. R., Xu, Q., Messerschmidt, M., Williams, G. J., Boutet, S., Yefanov, O. M., White, T. A., Wang, C., Ishchenko, A., Tirupula, K., Desnoyer, R., Coe, J., Conrad, Ch., Fromme, P., Stevens, R., Katritch, V., Karnik, S., y Cherezov, V. (2015). Structure of the Angiotensin Receptor Revealed by Serial Femtosecond Crystallography. *Cell, 161*(4), 833-844. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.011

# ANEXOS

Consulte los anexos escaneando el código QR.