

**Estudio de Mercado. Compra pública pre-comercial para la innovación.
Convocatoria de ideas para la producción de bajo volumen de medicamentos
biotecnológicos.**

I. Resumen de la convocatoria de ideas para la producción de bajo volumen de medicamentos Biotecnológicos	2
II. Introducción	4
III. Definiciones	5
III. Compra Pública para la Innovación	7
A. La compra pública para la innovación	7
B. ¿Por qué CPI en producción de bajo volumen de medicamentos biotecnológicos?	7
C. ¿Qué avances en producción de bajo volumen de biotecnológicos hay en el mundo?	9
III. Aspectos generales del mercado	10
A. El Sistema General de Seguridad Social en Salud.	11
B. Medicamentos Biotecnológicos en Colombia	12
C. Producción de bajo volumen	14
D. Marco regulatorio	16
3. Patentes	20
IV. Análisis de la oferta	22
A. Cadena de suministro	22
B. Identificación de proveedores	24
C. Características de los productos que ofrece el mercado	25
D. Estructura de costos	27
E. Análisis de precios	28
F. Análisis financiero del sector	29
V. Análisis de la demanda	31
VI. Conclusiones	32



I. Resumen de la convocatoria de ideas para la producción de bajo volumen de medicamentos Biotecnológicos

El Instituto Nacional de Cancerología -INC- es un hospital universitario colombiano, de alta complejidad, que ha desarrollado una estrategia en la reducción del gasto en el tratamiento del cáncer, a través de la producción magistral o de bajo volumen de radio fármacos (medicamentos usados para fines diagnósticos o terapéuticos de diferentes tipos de cáncer), producidos para pacientes específicos, en las dosis ajustadas para cada individuo. El INC es la entidad de referencia en la producción, control y uso de radiofármacos y es el centro de formación nacional en medicina y farmacia nuclear.

La radio-farmacia del INC, con más de 10 años de funcionamiento, prepara radiofármacos convencionales para medicina nuclear y Tomografía por Emisión de Positrones -PET- una técnica diagnóstica que permite detectar la aparición temprana de una enfermedad y el avance de la misma, antes de que sea evidente con otros exámenes por imagen. La radio-farmacia del INC ha desarrollado nuevos radiofármacos a través de la marcación de proteínas, péptidos (sustancias biológicas) y anticuerpos monoclonales con radio isótopos. Esta radio-farmacia cuenta con la infraestructura tecnológica y física y con el personal calificado para la producción de radiofármacos. Actualmente, el INC compra los péptidos y anticuerpos monoclonales que utiliza para la síntesis, marcación y uso diagnóstico o terapéutico. Algunos de estos péptidos y anticuerpos monoclonales coinciden con los bioterapéuticos usados en el INC en el tratamiento de los pacientes oncológicos atendidos en el Hospital, por lo que el desarrollo de capacidades de producción de proteínas para radio-marcación también fortalecería los servicios farmacéuticos de la entidad.

Esta convocatoria de ideas para la producción de bajo volumen o producción magistral de biotecnológicos en el INC busca que: (i) se impulse el desarrollo técnico y científico de la radio-farmacia y del servicio farmacéutico (ii) se fortalezca la investigación clínica y (iii) se beneficien los pacientes y el sistema de atención en salud.

La convocatoria espera que los interesados propongan un modelo de desarrollo y producción flexible. Es decir, el modelo puede incluir el proceso productivo desde el desarrollo de línea celular, los procesos de fermentación a baja escala, hasta los procesos de purificación, formulación y dispensación o puede proponerse un proceso por fases o modular.

Cualquier modelo sugerido debe incluir la estrategia de transferencia de tecnología al INC y el control de calidad del proceso y del producto terminado, además de los mecanismos para resolver los retos propios de la producción, prescripción, uso, regulación, vigilancia y aceptación de los productos bioterapéuticos.

La solución sugerida no requiere el desarrollo y levantamiento de datos clínicos propios sobre seguridad y efectividad del bioterapéutico a producir, pues estos elementos serán desarrollados y diseñados por el personal médico y farmacéutico del INC. Sin embargo, debe considerar las



estrategias de comunicación entre el INC y el desarrollador de la iniciativa, para el diseño adecuado de los estudios clínico-epidemiológicos.

La propuesta debe atender a los estándares y lineamientos regulatorios nacionales e internacionales.

Los interesados pueden manifestar su interés y presentar de la propuesta en un documento de máximo diez (10) páginas donde describa el modelo que atienda al reto de la convocatoria, que incorpore los requerimientos de infraestructura, tecnología capacitación del recurso humano, el esquema de transferencia de tecnología, el cronograma para el desarrollo piloto o prototipo (según corresponda) y una estructura preliminar de costos. A su vez, deben establecer si existe disponibilidad o posibilidad de esquemas para la viabilidad financiera del proyecto desde el sector privado u organismos internacionales, incluida la banca multilateral, que puedan sumarse al financiamiento público nacional.

Presentadas las propuestas, el INC, la Universidad Nacional y Colombia Compra Eficiente iniciarán un diálogo técnico, individual y confidencial entre el equipo técnico científico designado por el INC y el equipo técnico científico designado por el proponente. Colombia Compra Eficiente realizará un acompañamiento al proceso, particularmente en lo relativo a la figura de la Compra Pública para la Innovación -CPI- incluidos los aspectos jurídicos.

Los interesados deben enviar sus propuestas a un correo institucional que estará habilitado durante los dos meses calendario siguientes a la publicación de la convocatoria. Toda la información sobre el proceso estará disponible en el sitio web del INC y en el sitio de Compra Pública para la Innovación de Colombia Compra Eficiente.

El diálogo técnico será realizado un mes calendario después del cierre de la de la recepción de propuestas a través de reuniones con los proponentes, que podrán ser presenciales o virtuales dependiendo del lugar de residencia de los proponentes.

El INC y Colombia Compra Eficiente, a partir de este diálogo técnico, establecerán los pliegos finales de la convocatoria para seleccionar la iniciativa innovadora que responda a los requerimientos y necesidades.



II. Introducción

En la actualidad no existen dispositivos o modelos de producción de bajo volumen o producción magistral de medicamentos biotecnológicos, también llamadas proteínas terapéuticas, instalados en una institución hospitalaria para que sean administrados al paciente de manera individualizada y controlada, de la forma como lo plantea este Piloto. Sin embargo, los esquemas de producción a gran escala existentes se han flexibilizado de forma acelerada en la última década, gracias a los desarrollos científicos y tecnológicos de la biotecnología.

Es cada vez más común que las líneas celulares estandarizadas para la producción de una proteína se encuentren disponibles comercialmente para ser transportadas de forma segura a lugares remotos, para que luego se realice la fermentación y se realicen los procesos de purificación, escalamiento y formulación del medicamento final, cumpliendo normas de buenas prácticas establecidas. Un ejemplo de esto es el proyecto llevado a cabo por la universidad del litoral –UNL- en Santa Fe, Argentina, en la cual se gestó, desde el ámbito universitario, la creación de una empresa productora de biosimilares, que completó el desarrollo y transferencia del proceso de producción en células CHO y *E.coli*, logrando el establecimiento de 3 plantas productoras y un portafolio que contiene 10 productos biosimilares de gran interés público¹.

Los modelos de producción de una proteína terapéutica, que pueden ser: (i) integral, es decir desde el desarrollo de la línea celular hasta la formulación final; o (ii) por fases, en el que hay una transferencia de la línea celular y desarrollo de las demás fases o simplemente llenado final de la formulación; requieren un escalamiento (scaling up) una vez se hayan estandarizado los procesos de fermentación y purificación. El escalamiento significa que el productor realiza una producción a pequeña escala para luego escalar la producción a los niveles que permitan un volumen mayor de proteína disponible.

El INC ha producido durante más de una década radiofármacos magistrales, medicamentos usados para fines diagnósticos o terapéuticos de diferentes tipos de cáncer. El INC es un hospital universitario de alta complejidad de referencia nacional en el manejo del cáncer en Colombia y es un centro de formación en la producción, control y uso de radiofármacos de físicos médicos en el nivel de maestría, residentes médicos de medicina nuclear, tecnólogos de medicina nuclear y entrenamiento en farmacia nuclear.

La radiofarmacia del INC, con más de 10 años de funcionamiento, prepara radiofármacos convencionales para medicina nuclear y de Tomografía por Emisión de Positrones -PET-. A su vez, ha desarrollado nuevos radiofármacos que incluyen la marcación de anticuerpos monoclonales y péptidos con radio isótopos. Actualmente, el INC compra la materia prima de los péptidos y anticuerpos monoclonales que utiliza para la síntesis y marcación. El proceso natural de consolidación del INC como centro universitario de investigación y desarrollo científico motiva el desarrollo de una unidad de producción y síntesis de esta materia prima, pues cuenta con la capacidad y la experiencia para absorber la transferencia de la tecnología que requiere su producción, a la vez que promueve la generación de conocimiento, investigación y desarrollo dentro del país.

1 Etcheverri Garay, M., Forno, G., Zurbriggen, R., y Kratje, R. (2016). Incubación de Zelltek en la Universidad Nacional del Litoral. En, C. Garrido-Noguera y D. García-Perez-de-Lema. (Coords.). Vinculación de las universidades con los sectores productivos. Casos en Iberoamérica, vol. 1 - Cap. 9, (pp. 111-123). Ciudad de México, México: UDUAL y la REDUE-ALCUE.



El documento presenta los argumentos para promover una iniciativa de CPI enfocada en la producción de bajo volumen de medicamentos biotecnológicos. El documento incluye la descripción de la política de CPI en Colombia, el estado del arte de la producción magistral de medicamentos biotecnológicos y la pertinencia e importancia de este desarrollo para el INC y para el país. El documento caracteriza la oferta y demanda de los medicamentos, especialmente los biotecnológicos en el país y su marco regulatorio y presenta los retos del proceso de este Piloto de CPI que deben ser abordados por los proponentes.

III. Definiciones

Las expresiones utilizadas en el presente documento con mayúscula inicial deben ser entendidas con el significado que a continuación se indica. Los términos definidos son utilizados en singular y en plural de acuerdo como lo requiere el contexto en el cual son utilizados. Otros términos utilizados con mayúscula inicial deben ser entendidos de acuerdo con la definición contenida en el artículo 2.2.1.1.1.3.1 del Decreto 1082 de 2015. Los términos no definidos a continuación deben entenderse de acuerdo con su significado natural y obvio.

Definiciones	
ADRES	Es la entidad Administradora de Recursos del SGSSS.
Anticuerpo Monoclonal	Es un tipo de proteína creado en laboratorio, cuya función es estimular una reacción inmunitaria que destruye las células neoplásicas.
BDUA	Es la Base de Datos Única de Afiliados realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social con base en la información suministrada por las Entidades Promotoras de Salud y validada por las Entidades Territoriales.
BPM	Son las Buenas Prácticas de Manufactura -BPM- establecidas en la Resolución 5402 de 2015 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social para garantizar la calidad del proceso de fabricación.
BPE	Son las Buenas Prácticas de Elaboración. - establecidas en la Resolución 1403 de 2007 y la Resolución 444 de 2008 expedidas por el Ministerio de Salud y Protección Social.
CAC	Es la Cuenta de Alto Costo, la cual es un organismo técnico no gubernamental del SGSSS creado mediante el Decreto 2699 de 2007, que obliga a las EPS del régimen contributivo y del régimen subsidiado y demás entidades obligadas a asociarse para abordar el alto costo, estabilizar el sistema de salud, garantizar la operación real de la solidaridad y desestimular la selección y discriminación de la población mediante un ajuste del riesgo de la prima básica en función de los casos de alto costo.
CONPES	Es el Consejo Nacional de Política Económica y Social.
CPI	Es la Compra Pública para la Innovación.
CTC	Son los Comités Técnico Científicos. Desaparecen con la Ley Estatutaria de Salud 1751 de 2015, que da mayor autonomía médica.
CUPS	Es la Clasificación Única de Procedimientos de Salud actualizada en la Resolución 4678 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social.
EOC	Son las Entidades Obligadas a Compensar.
EPS	Es una Entidad Promotora de Salud.
ESE	Son las Empresas Sociales del Estado, hospitales públicos.
FDA	Es el organismo encargado de la regulación de alimentos y medicamentos de Estados Unidos -FDA- por sus siglas en inglés.
FOSYGA	Es el Fondo de Solidaridad y Garantía.
HOMIC	Es el Hospital Militar Central.
INC	Es el Instituto Nacional de Cancerología.
INS	Es el Instituto Nacional de Salud.
INVIMA	Es el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.
IPS	Es una Institución Prestadora de Servicios de Salud.
mABs	Son los anticuerpos monoclonales, medicamentos de origen biotecnológico.
MSPS	Es el Ministerio de Salud y Protección Social.



Definiciones	
MiPres	Es el aplicativo a través del cual los profesionales en salud deben prescribir los medicamentos al paciente.
OMS	Es la Organización Mundial de la Salud.
OPS	Es la Organización Panamericana de la Salud.
PBS	Es el Plan de Beneficios en Salud, que reemplaza el Plan Obligatorio de Salud desde la implementación de la Ley Estatutaria 1751 de 2015.
POS	Es el Plan Obligatorio de Salud que establece la Ley 100 de 1993.
SECOP	Es el Sistema Electrónico de Contratación Pública.
SGSSS	Es el Sistema General de Seguridad Social en Salud.
SISMED	Es el Sistema de Información de Precios de Medicamentos administrado por el Ministerio de Salud y Protección Social, que tiene por objetivo controlar el incremento de los precios de los medicamentos a través de la cadena de comercialización.
UNIRS	Es la lista de medicamentos de Uso No Incluido en Registro Sanitario
UNASUR	Es la Unión de Naciones Suramericanas, un organismo internacional compuesto por los 12 países de la región.
UPC	Es una Unidad de Pago por Capitación.

Tabla 1. Definiciones técnicas

Medicamentos de origen Biológico	Son los medicamentos obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Las fuentes y métodos de producción incluyen cultivos de células o de microorganismos o la extracción a partir de tejidos o de fluidos biológicos como la sangre.
Medicamento Biotecnológico	Son los medicamentos son un subconjunto especial de los medicamentos de origen biológico. Estos medicamentos usan técnicas de DNA recombinantes para que las células actúen como fábricas de sustancias que luego son convertidas en medicamentos.
Medicamento Bio-competidor	Son los medicamentos son medicamentos de origen biológico competidores de un medicamento pionero o innovador también son conocidos como medicamentos biológicos de segunda entrada, biosimilares, bioequivalentes o biogénicos. Los conocidos como pioneros o innovadores son los de primera entrada al mercado y suelen estar patentados. Mientras que los biosimilares, bioequivalentes o biogénicos entran al mercado una vez las patentes de los biotecnológicos de primera entrada. ²
Medicamento de producción industrial	Es el medicamento empacado y etiquetado que para su producción cumple con una misma ruta sistémica para cada lote de producción industrial. Ruta de producción que incorpora las buenas prácticas de de manufactura y permite la reproducibilidad de las especificaciones técnicas del producto final.
Producción de bajo volumen/ magistral	Es el medicamento empacado y etiquetado para un paciente particular que cumple las buenas prácticas de producción magistral. Estas buenas prácticas permiten mantener las especificaciones técnicas del producto final en cada lote de producción magistral.
Tecnología PET	Es la Tomografía por Emisión de Positrones -PET- utiliza pequeñas cantidades de materiales radioactivos llamados radiotrazadores, una cámara especial y un software de procesamiento para evaluar las funciones de órganos y tejidos mediante la identificación a nivel celular de cambios bioquímicos, la PET puede detectar la aparición temprana de una enfermedad y el avance de la misma, antes de que sea evidente con otros exámenes por imagen.
Medicina Nuclear	Es la subespecialidad del campo de las imágenes médicas que utiliza cantidades muy pequeñas de material radioactivo para diagnosticar y determinar la gravedad, o para tratar, una variedad de enfermedades, incluyendo varios tipos de cánceres, enfermedades cardíacas, gastrointestinales, endocrinas, desórdenes neurológicos, y otras anomalías dentro del cuerpo. Debido a que los estudios de medicina nuclear pueden detectar alteraciones metabólicas a nivel celular, ofrecen la posibilidad de identificar enfermedades en sus etapas tempranas y también establecer intervenciones terapéuticas.

2 ABECÉ sobre medicamentos biotecnológicos. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Medicamentos y Tecnológicos, septiembre de 2014. Consultado el 21 de marzo de 2017 en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/abc-biomedicamentos.pdf>



Radiofarmacia/ Radiofarmacéuticos	Es la unidad hospitalaria empleada para preparar, fraccionar, controlar y entregar los radiofármacos. El material radioactivo es producido <i>in situ</i> a partir de generadores o ciclotrones. A través de distintas técnicas se produce una amplia variedad de radiofármacos. En los últimos años se han desarrollado procedimientos terapéuticos, los cuales están orientados a una radioterapia dirigida y específica, utilizando anticuerpos monoclonales, péptidos bioactivos y determinados radionucleídos.
--------------------------------------	---

III. Compra Pública para la Innovación

A. La compra pública para la innovación

La Compra Pública para la Innovación -CPI- es una herramienta que permite a las instituciones públicas adquirir soluciones nuevas y mejores para enfrentar los retos de la implementación de las políticas públicas. La CPI fomenta la innovación en los proveedores de bienes y servicios con el propósito de satisfacer las necesidades de las instituciones públicas. Desde esta perspectiva, la innovación que promueve consiste en crear o desarrollar productos o servicios que generen una mejor manera de implementar políticas públicas.

La CPI busca: (i) mejorar el servicio público al incorporar bienes y servicios innovadores; (ii) promover el emprendimiento innovador, principalmente en pequeñas y medianas empresas al asegurar un comprador potencial que son las Entidades Estatales y; (iii) impulsar la internacionalización y el mercado de la innovación. La Entidad Estatal comparte con el innovador los riesgos y beneficios de la solución innovadora, y este último tiene el derecho a vender su innovación, si la misma resulta exitosa.

Hay dos modalidades de CPI:

- **Comercial:** usada para adquirir bienes y servicios que ya existen o que están próximos a ser lanzados al mercado, pero que requieren alguna adaptación tecnológica para suplir las necesidades de la entidad pública.
- **Pre-comercial:** usada para adquirir servicios de investigación y desarrollo (I+D) de ideas y alternativas o el diseño de **soluciones o prototipos**. El grado de innovación es mayor que en la modalidad comercial, aunque **requiere algún grado de I+D previos**.

La I+D requerida por el INC es del tipo técnico y no de tipo comercial, es decir, la requerida para lanzar al mercado un bien o servicio. En ambos casos, la Entidad Estatal y el proveedor comparten tanto los riesgos que pueden surgir durante la etapa de co-desarrollo, como los beneficios de la solución innovadora, así como de las regalías de la propiedad intelectual sobre la innovación o avances posteriores que mejoran la solución innovadora.

B. ¿Por qué CPI en producción de bajo volumen de medicamentos biotecnológicos?

En mayo de 2014 la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Resolución WHA67.21 "Acceso a los productos bioterapéuticos incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad,



*seguridad y eficacia*³, promovida por los países de UNASUR como parte de una estrategia diplomática para facilitar la expedición de regulaciones sanitarias pro-competitivas para medicamentos biológicos. Esta perspectiva invita a considerar los avances científicos y tecnológicos en biotecnología para promover estándares pro-competitivos de registro sanitario de los biocompetidores, sin comprometer su seguridad, calidad y eficacia.⁴

La Resolución surgió en un contexto, aún vigente, en el que los medicamentos biotecnológicos representan una importante porción del gasto farmacéutico de los países de la región, con precios superiores a los precios de los medicamentos farmoquímicos⁵. Se estima que en 2013 aproximadamente 36% -USD 1 250 millones- del mercado total farmacéutico en Colombia correspondió a medicamentos de origen biológico en 2013

Adicionalmente, el pago de estos medicamentos con recursos públicos, muchas veces mediante mecanismos excepcionales o en cumplimiento de órdenes judiciales, implica una distribución inequitativa de los recursos, dado que una proporción importante de los medicamentos biotecnológicos se orientan al manejo de enfermedades raras, enfermedades autoinmunes o tipos muy específicos de cáncer.

Por otra parte, las patentes de varios medicamentos biotecnológicos ya han expirado, y muchas otras lo harán en un horizonte temporal corto y cual, constituye una oportunidad para lograr mejores condiciones en materia de precios, gracias a la potencial entrada de competidores al mercado.

Los contenidos de la resolución WHA67.21 influyeron en las decisiones tomadas por Colombia en cuanto a política farmacéutica, lo que ha permitido que el país sea reconocido como líder en la implementación de políticas públicas en torno a los medicamentos biológicos competidores.

El incremento del gasto público en estos medicamentos y que son medicamentos cuya demanda va en aumento, promovió que el país tomara la decisión de concentrar sus esfuerzos regulatorios en los medicamentos de origen biológico, teniendo en cuenta que la mayoría de los medicamentos nuevos que entran al mercado son de origen biológico.⁶ Como consecuencia, el Gobierno identificó la necesidad de lograr un uso eficiente de los recursos del SGSSS plasmada en el documento CONPES 155 de 2012 – Política Farmacéutica Nacional, en el cual se formularon como estrategias para llevar a cabo el plan de implementación de la política, el desarrollo de instrumentos para la regulación de precios y del mercado y además sugiere la promoción de negociaciones centralizadas de precios como uno de los mecanismos recomendados para efectuar la regulación y el monitoreo

3 Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA67.21: Acceso a los productos bioterapéuticos incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia. Consultado el 16 de junio de 2016 en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21459es/s21459es.pdf>

4 Gaviria, A., C. Vaca, C. Gómez, and A. Morales. 2016. "El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional." Pan Am PublicHealth J.

5 Vaca, Claudia. "Colombian policies on generic and biotherapeutic medicines. Policy in focus". Health policy in emerging economies: innovations and challenges. Volume 13, Issue 1. Junio, 2016. Consultado el 7 de marzo de 2017 en: https://www.researchgate.net/publication/305126832_Colombian_policies_on_generic_and_biotherapeutic_medicines

6 Zapata, J. y otros. *Hacia una política integral de medicamentos biotecnológicos en Colombia*. Fedesarrollo, 2012. Consultado el 7 de marzo de 2017 en: http://www.fedesarrollo.org.co/wp-content/uploads/2011/08/Cuaderno-No-39_web1.pdf



de los precios de los medicamentos y el documento CONPES 3697 de 2011 -Política para el Desarrollo Comercial de la Biotecnología a partir del Uso Sostenible de la Biodiversidad-.

En este contexto, el Ministerio de Salud y Protección Social -MSPS- expidió el Decreto 1782 de 2014 sobre los requisitos para los registros sanitarios de los medicamentos de origen biológico. Sin embargo, es necesario que el MSPS implemente más políticas públicas que intervengan en la regulación de medicamentos biológicos, teniendo en cuenta que, debido a la expiración de patentes, entrarán nuevos competidores al mercado en el corto plazo. A su vez, con base en la experiencia de otros países, las reducciones de precio esperadas son menores que las que son obtenidas con la entrada de medicamentos genéricos en los medicamentos de síntesis química y la cantidad de nuevos proveedores también es menor debido a que la producción de medicamentos biológicos tiene mayor complejidad.⁷

Teniendo en consideración la necesidad de promover políticas públicas que fomenten el desarrollo científico y tecnológico del país, así como estrategias enfocadas en garantizar la sostenibilidad financiera del sistema de salud, la producción en bajo volumen de medicamentos biotecnológicos es una oportunidad atractiva. La producción en bajo volumen permite la creación de capacidades institucionales y humanas que serán de valor para el país, puesto que implican un proceso de transferencia de tecnología, que resultará en el fortalecimiento del sistema de ciencia, tecnología e innovación de Colombia. Adicionalmente, la producción en bajo volumen requiere una inversión en infraestructura menor y constituye un paso previo en el proceso de producción a gran escala. Lo anterior se sustenta en la experiencia vivida en el INC con la construcción de la radiofarmacia, la cual requirió una inversión de aproximadamente tres (3) millones de dólares, con apoyo de fondos nacionales e internacionales, que cubrió la adecuación de la infraestructura, la dotación de las instalaciones y la capacitación del personal⁸,

C. ¿Qué avances en producción de bajo volumen de biotecnológicos hay en el mundo?

En la actualidad no existe una producción de bajo volumen o producción magistral de biotecnológicos, la cual es la preparación de un medicamento para un paciente particular. Sólo hay un ejemplo documentado de producción magistral, que se encuentra relatado en el artículo de Schellekens *et al*, en el cual expone el caso de un médico en Holanda que logró producir magistralmente el medicamento para un niño que no tenía un tratamiento comercial por USD \$3.300 al año. Más adelante, una compañía de biotecnología para enfermedades huérfanas obtuvo la autorización para comercializar el medicamento por USD \$27.000-270.000 al año.⁹

Este caso demuestra que existe la posibilidad de producir medicamentos a baja escala con costos significativamente menores, en especial para pacientes de enfermedades de baja incidencia en el país.

7 Grabowski, H.G., R. Guha, and M. Salgado. 2014. "Regulatory And Cost Barriers Are Likely To Limit Biosimilar development And Expected Savings In The Near Future." *HealthAffairs*33(6): 1048–57.

8 Grupo de Radiofarmacia. op. cit.

9 Huub Schellekens, Mohammed Aldosari, Herre Talsma & Enrico Mastrobattista, "Making individualized drugs a reality", publicado en *Nature Biotechnology*, Junio 2017, p. 6 consultado en: <http://www.nature.com/nbt/journal/vaop/ncurrent/full/nbt.3888.html>



Conviene destacar que la producción magistral o de bajo volumen de radio fármacos (medicamentos usados para fines diagnósticos o terapéuticos de diferentes tipos de cáncer), orientada a pacientes particulares, es una práctica común en el país. En Colombia, el INC es un hospital universitario de alta complejidad con aproximadamente 241 camas repartidas entre los servicios de hospitalización, urgencias, UCI y trasplante de médula ósea. Este hospital es una referencia nacional en el manejo del cáncer en Colombia, atendiendo un flujo aproximado de 2000 pacientes por mes para la aplicación ambulatoria de quimioterapias. Además, es un centro de formación en la producción, control y uso de radiofármacos de físicos médicos en el nivel de maestría, residentes médicos de medicina nuclear, tecnólogos de medicina nuclear y entrenamiento en farmacia nuclear.

La radiofarmacia del INC, con más de 10 años de funcionamiento, prepara radiofármacos convencionales para medicina nuclear y de Tomografía por Emisión de Positrones -PET-. En 2017, produjo más de 10.600 unidades de estos medicamentos y más de 7.300 unidades para la venta a cuatro clínicas y hospitales en distintos lugares del territorio nacional.

A su vez ha desarrollado nuevos radiofármacos que incluyen la marcación de proteínas y péptidos (sustancias biológicas) con radio isótopos. El INC, produce hoy dos radio-fármacos con péptidos radio-marcadas: 68Ga-PSMA y 68Ga-DotaNoc para el diagnóstico de pacientes con cáncer de próstata y tumores neuroendocrinos mediante tecnología PET.

Su producción requiere la adquisición de materias primas, el radiomarcaje y el control de calidad de los productos terminados a través de técnicas instrumentales validadas.

La radio-farmacia del INC cuenta con la infraestructura tecnológica y física y con el personal calificado para la producción de radiofármacos. Esta radio-farmacia se encuentra en proceso de certificación de Buenas Prácticas de Elaboración -BPE- de los radiofármacos convencionales y nuevos. En el momento, el INC compra la materia prima de los péptidos y anticuerpos que utiliza para la síntesis y marcación. La evolución natural de esta unidad de producción es la síntesis de esta materia prima.

Por lo tanto, el INC cuenta con la experiencia en innovación de nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas y por tanto, con la capacidad potencial para producir medicamentos biotecnológicos para atender a sus pacientes, lo cual ofrecería un doble beneficio: (i) promovería la generación de conocimiento, investigación y desarrollo dentro del país y; (ii) lograría reducir costos de los medicamentos.

III. Aspectos generales del mercado

El mercado farmacéutico en Colombia fue cercano a los 12.3 billones de pesos¹⁰ en 2016. De este monto, casi la mitad corresponde al canal institucional, es decir a las ventas a las Entidades Estatales que forman parte del SGSSS y que son soportadas con recursos públicos.

10 Cifras del SISMED, 2016.



Esta sección describe cómo funciona el sistema de salud, el peso de los medicamentos biotecnológicos en el gasto, las características y oportunidades de la producción a baja escala y el marco regulatorio aplicable.

A. El Sistema General de Seguridad Social en Salud.

La Ley 100 de 1993 creó el sistema de seguridad social integral y estableció el SGSSS, cuyo objetivo es regular el servicio público esencial en salud y crear condiciones de acceso de toda la población colombiana al servicio de salud en todos los niveles de atención.

A partir de la Ley 100 de 1993, el SGSSS ha buscado ser incluyente y equitativo a través de un modelo de prestación del servicio público en salud, en el cual haya un manejo de los recursos apropiado con el fin de garantizar el acceso a la mayoría de la población.

La Ley 100 obliga a todos los habitantes de Colombia a estar afiliados al SGSSS ya sea a través del pago de una cotización o accediendo al subsidio financiado con recursos de la Nación, ingresos propios de entidades territoriales y aportes de los afiliados cotizantes. Por lo tanto, el SGSSS cuenta con: (i) el RC, en el cual están todas las personas que cuentan con un trabajo y pueden realizar aportes al sistema de salud; (ii) el RS, en el cual está la población de menores ingresos; y (iii) los RE, para los miembros de las Fuerzas Militares y Policía, Magisterio y los pensionados y trabajadores de Ecopetrol.

El SGSSS está compuesto por los siguientes actores:

- Los organismos de dirección, vigilancia y control: MSPS y la Superintendencia Nacional de Salud.
- Los organismos de administración y financiación: las EPS, las direcciones seccionales, distritales y locales de salud - DSS, DDS y DLS- y por el FOSYGA, desde agosto de 2017 la Administradora de Recursos del SGSSS-ADRES-.

Las EPS son las entidades encargadas de afiliar a los usuarios y de suministrar a estos el Plan de Beneficios en Salud -PBS- anteriormente el Plan Obligatorio de Salud -POS-, administrando la prestación de los servicios de las IPS. Las DSS, DDS y DLS tienen, entre otras funciones, la de administrar los recursos del subsidio para la población perteneciente al RS.

Las IPS son entidades públicas, mixtas o privadas, organizadas para la prestación de los servicios de salud a los afiliados del SGSSS, dentro de las EPS o fuera de ellas. Puede tratarse de hospitales, clínicas, laboratorios, consultorios y otras instituciones que prestan el servicio de salud.

El FOSYGA era una cuenta adscrita al MSPS manejada por encargo fiduciario cuyos recursos se destinan a la inversión en salud, a partir de 2017 estos recursos son manejados por la-ADRES-.

Excepcionalmente, las tecnologías no incluidas en el POS, que fueran necesarias para el tratamiento de un paciente según criterio médico, podían ser pagadas con recursos públicos. En el régimen

Página 11 de 33



contributivo esas prestaciones excepcionales (eran pagadas por el - FOSYGA- hoy ADRES, y en el régimen subsidiado por los entes territoriales. El mecanismo para obtener el reembolso de las prestaciones no incluidas en el POS es llamado recobro y es cubierto con recursos públicos. Tanto el POS como el NO POS, son pagados con recursos públicos.

En marzo de 2017 entró en vigor de la Ley Estatutaria de Salud, Ley 1751 de 2015. Entre otras, la Ley Estatutaria recogió la jurisprudencia constitucional y declaró a la salud como un derecho fundamental, es decir un derecho inherente a la persona humana.¹¹ Adicionalmente, esta ley también ordenó que el plan de beneficios pasara a ser implícito. A partir de esa fecha todas las tecnologías en salud existentes en el mercado colombiano deben cubrirse y pagarse con recursos públicos, excepto las excluidas explícitamente y este es el PBS.

B. Medicamentos Biotecnológicos en Colombia

Los medicamentos biotecnológicos, debido a su alto precio, representan una proporción significativa del gasto en salud. Por este concepto, para 2012, cuando se expidió el CONPES 155 que contiene la Política Farmacéutica Nacional, ocho (8) de los diez medicamentos más recobrados al FOSYGA eran biotecnológicos. Entre julio de 2015 y junio de 2017 el valor de recobros por medicamentos biológicos alcanzó el valor de COP \$ \$1,2 billones de pesos que corresponden aproximadamente a 400 millones de dólares.¹²

Los 29 medicamentos biotecnológicos más vendidos en el país en 2016 (sin incluir vacunas recombinantes) alcanzaron ventas de un (1) billón de pesos y representaron el 17% del total de ventas del canal institucional, ver Tabla 1.

Tabla 1 Los 29 medicamentos biotecnológicos más vendidos en el país en 2016.

Principio activo	Ventas en 2016
Eculizumab	\$115,269,994,728
Adalimumab	\$106,957,516,169
Trastuzumab	\$97,421,521,917
Rituximab	\$95,332,263,414
Etanercept	\$81,953,620,730
Palivizumab	\$40,484,582,655
Omalizumab	\$38,228,286,969
Certolizumab pegol	\$36,662,080,023
Tocilizumab	\$34,495,006,701
Golimumab	\$32,585,918,346

11 Con sanción de Ley Estatutaria, la salud se consolida como derecho fundamental en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, 2015. Consultado el 7 de marzo de 2017 en: <https://www.minsalud.gov.co/paginas/Con-sancion-de-Ley-Estatutaria,-la-salud-se-consolida-como-derecho-fundamental-en-Colombia.aspx>

12 Listado de Código Único de Medicamentos vigentes. INVIMA. Consultado el 13 de febrero de 2018 en: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=806%3AListado-codigo-unico-de-medicamentos&catid=213%3Aconsultas-registros-y-documentos-asociados&Itemid=252

Base de datos del Ministerio de Salud y Protección Social de recobros a la ADRES.

Tasa de cambio promedio de mes vencido para el 2017 en la base de datos del Banco de la República.



Ranibizumab	\$32,549,971,965
Ustekinumab	\$30,957,831,598
Idursulfasa	\$29,065,703,468
Pertuzumab	\$25,141,481,637
Infliximab	\$20,523,162,122
Galsulfase	\$19,101,582,146
Ipilimumab	\$18,063,700,000
Cetuximab	\$17,657,751,844
Panitumumab	\$12,301,031,094
Denosumab	\$12,204,039,984
Aglicosidasa alfa	\$10,560,965,332
Agalsidasa beta	\$9,476,055,450
Natalizumab	\$8,949,083,163
Alemtuzumab	\$6,499,238,415
Canakinumab	\$3,860,420,391
Obinutuzumab	\$2,925,760,223
Laronidasa	\$1,823,979,625
Belimumab	\$1,616,768,606
Vedolizumab	\$609,378,880

Fuente: SISMED 2016.

Una de las medidas para mejorar la gestión del gasto farmacéutico en el segmento de los biotecnológicos fue incorporación al POS de algunos medicamentos de ese tipo para el tratamiento de enfermedades relevantes en el país como cáncer, diabetes y artritis reumatoidea.¹³

Otra medida ha sido el control de precios para controlar el gasto público y mejorar el acceso a los biotecnológicos, que son casi exclusivamente cubiertos con recursos públicos (el gasto de bolsillo en Colombia en este tipo de medicamentos es prácticamente inexistente). La mayoría de los medicamentos biotecnológicos que entraron al mercado antes de 2014, tienen su precio regulado, en aplicación de una metodología de referenciación internacional de precios.

Para 2016, los medicamentos con mayores recobros al FOSYGA aparecen en la Tabla 2. De estos diez 10 medicamentos, siete (7) son medicamentos biotecnológicos conocidos como anticuerpos monoclonales –mABs- que no están incluidos en el PBS.

Tabla 2 Medicamentos con mayores recobros, 2016

Principio activo	Costo 2016
Abiraterona	\$51.404.743.504
Eculizumab	\$44.115.574.500

13 Plan de beneficios de salud (2016); Resolución 5592 de 2015.



Principio activo	Costo 2016
Adalimumab	\$42.902.350.562
Paracetamol, Combinaciones Con Psicolecticos	\$39.626.585.526
Bevacizumab	\$26.530.544.745
Omalizumab	\$26.474.745.575
Ranibizumab	\$23.360.832.463
Imiglucerasa	\$23.330.188.840
Ustekinumab	\$21.738.064.675
Coagulacion Factor VII	\$20.569.849.972

Fuente: MSPS, 2016.

Una tercera medida corresponde a la instauración de requisitos sanitarios pro-competitivos. La expiración de patentes de medicamentos biotecnológicos permite ahorros en el gasto farmacéutico puesto que permite la entrada de nuevos competidores de biotecnológicos al mercado¹⁴ siempre y cuando los requisitos sanitarios de entrada al mercado para esos competidores no constituyan barreras técnicas innecesarias que perpetúen los monopolios de los medicamentos de marca, que ingresaron primero al mercado. Aplicando el principio de precaución, las primeras regulaciones sanitarias para los bio-competidores expedidas en el mundo, impusieron requisitos muy exigentes y por ello se espera que la competencia en el mercado de los biotecnológicos no sea tan eficiente en términos de reducción de precios y de velocidad de entrada de competidores, como sucede en el mercado de los medicamentos de síntesis química.¹⁵

No obstante, en este campo la ciencia ha avanzado rápidamente, en especial en lo que respecta a la caracterización de proteínas. La regulación colombiana para el registro sanitario de los medicamentos biológicos expedida por el MSPS en el Decreto 1782 de 2014, incorpora estos avances y fomenta la competencia en el mercado. El Decreto 1782 de 2014, para la evaluación de medicamentos biotecnológicos y sus versiones genéricas, incorpora una ruta abreviada que permite utilizar la información científica disponible en cuanto a la eficacia y seguridad de una proteína terapéutica en específico para demostrar la eficacia y seguridad de una proteína similar. De esta manera, el Decreto 1782 de 2014 exige menos experimentos con humanos y hay menos barreras para la entrada de medicamentos al mercado manteniendo las condiciones de seguridad y calidad del medicamento.¹⁶ Bajo estas condiciones, la entrada de bio-competidores al país permitirá reducir el precio de varios medicamentos, como ya ha ocurrido en otros países.¹⁷

C. Producción de bajo volumen

Aunque los mecanismos ya mencionados, contribuyen a mejorar la gestión del gasto en salud en el país, todavía hay oportunidades de mejora en el segmento de los medicamentos biotecnológicos. La

14 Gaviria, A. y otros. op. cit.

15 Grabowski, H.G., R. Guha, y M. Salgado. op.cit.

16 Vaca, C. op.cit.

17 Gaviria, A. y otros. op.cit.



producción de bajo volumen podría ser una manera de aumentar el acceso a este tipo de medicamentos, a través de mejores precios y transferencia de tecnología.

Todos los biotecnológicos que están en el mercado actualmente son producidos industrialmente. En general, en cualquier industria la producción a escala industrial permite reducir los costos. En consecuencia, si los precios son fijados con base en los costos de producción, los precios de los productos producidos industrialmente tendrían que ser más bajos que los producidos a pequeña escala.

No obstante, los precios de los medicamentos biotecnológicos no son fijados exclusivamente a partir de los costos de producción más un margen de ganancia. La lógica para fijar los precios de estos medicamentos incluye otros aspectos menos tangibles, como las patentes y la exclusividad de datos, que otorgan al laboratorio pionero monopolios legales que le permiten fijar precios, además de que los costos de investigación y desarrollo, que usualmente están separados de los costos de producción, no se hacen públicos. De igual forma se obtiene poder de mercado adquirido por el posicionamiento de la marca.

En el artículo de Schellekens publicado en la revista Nature Biotechnology en junio de 2017¹⁸, se concluye que, incluso si la producción a baja escala de biotecnológicos es significativamente más costosa que su producción industrial (aproximadamente 100 veces), los precios actuales del mercado justifican una producción de baja escala, específicamente una producción magistral, ya que, pese a los costos de producción, estos lograrían ser inferiores a los precios cobrados por las farmacéuticas.

Una producción de baja escala en un espacio hospitalario que cumpla con los principios de las buenas prácticas reflejará los costos de producción, pues no incluye otros factores asociados a la distribución, marketing y acceso a mercados que elevan los precios de estos medicamentos.

La producción a una escala de 30 a 50 litros hace parte de los procesos de estandarización de la industria de biotecnológicos, para posteriormente escalar la producción a un nivel industrial. La estandarización del proceso en baja escala verificada mediante la medición de las especificaciones del producto final, de manera que se garantice la calidad del medicamento. Por esta razón, la producción de un biofarmacéutico en un espacio hospitalario universitario, con experiencia y habilitado, es técnicamente posible, *“considerando que en la actualidad existen tecnologías de producción que pueden ser adaptadas a un ambiente limpio y destinado para este fin, que sean fáciles de operar y que compriman los procesos de producción de la proteína y la purificación”*¹⁹.

En el caso de la radio-farmacia del INC los precios de los radiofármacos utilizados y comercializados son definidos con base a los costos, lo que garantiza la sostenibilidad de la operación y un importante ahorro para la institución, a la vez que una valiosa fuente de ingreso. En 2017 la venta neta de radiofármacos producidos alcanzó cerca de 1,2 millones de dólares y utilidades mayores a los 250 mil dólares (20% de la operación)²⁰.

18 Schellekens, H. y otros. op.cit.

19 Schellekens, H. y otros. op.cit.

20 Grupo de Radiofarmacia. Instituto Nacional de Cancerología. 2017



Los nuevos radiofármacos producidos en la radio farmacia incluyen el diagnóstico de tumores neuroendocrinos ^{99m}Tc -HYNITOC (un análogo de octreotide) marcado con ^{99}Tc , el tratamiento del mismo con DOTATOC (un análogo de octreotide) marcado con ^{177}Lu . En esta línea se incluye el diagnóstico de cáncer próstata con PSMA marcado con ^{68}Ga y en el futuro, se incluirá el tratamiento mediante PSMA marcado con ^{177}Lu . Mientras que en el caso del tratamiento del Linfoma No Hodking se utiliza Anti-CD20 -zevalin- marcado con ^{90}Y , el cual tiene un costo de 19.000 USD\$ única dosis.

Establecer una producción de bajo volumen o producción magistral de biotecnológicos en el INC sugiere varios retos que deberán ser abordados por cualquier interesado en adelantar una iniciativa innovadora de este tipo. Por un lado, los asuntos regulatorios de los estándares de calidad que son vigilados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA-, los asuntos de propiedad intelectual y los temas asociados a la percepción y aceptabilidad de los medicamentos por los médicos tratantes y por los pacientes. Estos asuntos son desarrollados en los siguientes apartados.

D. Marco regulatorio

Los medicamentos magistrales no requieren registro sanitario. En una producción realizada para pacientes particulares existe un vínculo conocido y claro entre el médico prescriptor, el farmacéutico que prepara el medicamento y el paciente que va a recibir el medicamento.

El proceso está caracterizado por la trazabilidad. Esta trazabilidad permite que las preocupaciones sobre la reproducibilidad de las especificaciones técnicas del medicamento se reduzcan al mínimo comparadas con las preocupaciones derivadas de la producción industrial. En una producción a baja escala el proceso de preparación se encuentra completamente auditado por un farmacéutico o un regente entrenado, y supervisado por el farmacéutico, concentrado en esa única tarea.

El médico conoce el proceso y está en contacto directo con el paciente al que se le va a administrar el medicamento. Esto es especialmente cierto en el caso de la quimioterapia o en el caso de las enfermedades huérfanas que requieren manejo de especialista, mientras que en el nivel industrial realizar una vigilancia estricta de los pacientes se dificulta por la disponibilidad de recurso humano y por los costos que esto implica.

La producción de bajo volumen de magistrales en un hospital reduce al mínimo cualquier alteración o deterioro por condiciones de almacenamiento inadecuadas que puedan ser causantes de eventos adversos, dado que la vida útil del medicamento se asocia al régimen de dosificación.²¹ Otros eventos adversos clínicamente significativos pueden ser detectados y minimizados gracias a la cercanía del equipo médico y de salud que se encarga de administrar la terapia al paciente, plenamente identificado y que está disponible todo el tiempo en un hospital, apoyándose a su vez con prácticas

21 Tamira, Mullarkey. Pharmacy compounding of high-risk level products and patient safety, Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66 (Suppl 5):54-13.
Falconer, James R. and Steadman, Kathryn J. Extemporaneously compounded medicines Australian Prescriber Volume 40. Issue 3. Consultado el 13 de febrero de 2018 en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/extemporaneously-compounded-medicines>



como el sistema de distribución de dosis unitarias, contrario a lo que sucede con un medicamento producido industrialmente.²²

1. Regulación producción magistral en Colombia

Colombia sigue la tendencia mundial de no exigir registro sanitario a los medicamentos producidos de manera magistral o a baja escala. El proceso de producción magistral sí es vigilado por el INVIMA, a través del certificado de Buenas Prácticas de Elaboración -BPE-. Adicionalmente, los servicios farmacéuticos de los hospitales están altamente regulados y sólo pueden operar si se encuentran habilitados por parte de las autoridades locales de salud, que son las Secretarías de Salud y cuentan con registro en el Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud -REPS.

Sólo los servicios farmacéuticos específicamente autorizados para ello pueden realizar preparaciones magistrales o de bajo volumen. En conclusión, la producción magistral de medicamentos es una actividad altamente regulada por la agencia sanitaria nacional y por las autoridades de salud locales.

El Decreto 2200 de 2005 *“Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico y se dictan otras disposiciones”*, modificado por el Decreto 2330 de 2006 y, la Resolución 1403 de 2007 *“Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones”* y la Resolución 2003 de 2014 *“Por la cual se definen los procedimientos y condiciones de inscripción de los Prestadores de Servicios de Salud y de habilitación de servicios de salud”* contienen todos los requisitos que se deben cumplir para que las Secretarías de Salud “habiliten” los servicios farmacéuticos. “Habilitar” es el término técnico que se usa en Colombia para permitir el funcionamiento de los distintos servicios de salud, entre ellos, el servicio farmacéutico, ya sea dentro de una Institución Prestadora de Salud -IPS- (hospitales y clínicas) o de manera independiente.

Por su parte, sólo los servicios farmacéuticos que cuenten con el certificado de BPE²³ otorgado por el INVIMA (que corresponden a 159 establecimientos hasta el 31 de diciembre de 2017)²⁴, pueden hacer preparaciones magistrales. La BPE están reguladas por la Resolución 1403 de 2007 *“Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos y se dictan otras disposiciones”* y la Resolución 444 de 2008 *“Por la cual se adopta el Instrumento de Verificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de*

22 American Society of Hospital Pharmacists. ASHP statement on unit dose drug distribution. Am J Hosp Pharm. 1989; 46:2346.

23 Antes de mayo de 2007 no se usaba el término “Buenas Prácticas de Elaboración”. Se decía “Buenas Prácticas de Manufactura del Servicio Farmacéutico”. El parágrafo del numeral 4 del artículo 8 de la Resolución 1403 de 2007 dispuso lo siguiente: “...La mención que se hace en distintas normas nacionales sobre Buenas Prácticas de Manufactura, en relación con los procesos del servicio farmacéutico reglamentados en la presente resolución y el manual que adopta, se entenderá referida a las Buenas Prácticas de Elaboración...” En la actualidad se entiende que las Buenas Prácticas de Manufactura se refieren a la producción a escala industrial.

24 Establecimientos nacionales certificados con Buenas Prácticas de Elaboración. INVIMA. Consultado el 12 de febrero de 2017 en: https://www.invima.gov.co/images/pdf/Establecimientos_Vigilados/18-12018/GTM_12_Nac_BPE_al_31_DE_DICIEMBRE_DE_2017.xls



Elaboración de preparaciones magistrales y se dictan otras disposiciones”. El certificado lo otorga el INVIMA por 5 años y realiza al menos una visita anual de control a los establecimientos certificados.

La producción magistral de medicamentos biotecnológicos es una idea reciente (tal y como lo es la producción industrial de este tipo de medicamentos, por lo cual no es una práctica generalizada.

No obstante, los principios contenidos en las normas ya existentes pueden aplicarse de manera analógica y adaptarse al caso de los biotecnológicos. Hay dos grupos de normas que deberían informar ese quehacer: 1) Las relativas a las BPE descritas más arriba y 2) Las relativas a las Buenas Prácticas de Manufactura -BPM- para Biológicos, contenidas en la Resolución 5402 de 2015 *“Por la cual se expide el manual y el instrumento de verificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Biológicos”*. Estas aplican para la producción a escala industrial, pero contienen principios sanitarios aplicables a cualquier tipo de producción, aplicables por analogía.

Es importante anotar que la inexistencia de una norma específica que regule la producción magistral de biotecnológicos no puede ser entendida como una prohibición de esa actividad. Existe la posibilidad de establecer un diálogo técnico temprano con el INVIMA para desarrollar innovaciones regulatorias que posibiliten que un servicio farmacéutico habilitado, que cuente con certificación de BPE, realice producción magistral de biotecnológicos. Estos diálogos técnicos solicitados por el comprador (INC) y acompañados por el MSPS, y otras entidades del Gobierno Nacional como Colciencias y el Departamento Nacional de Planeación serán parte del compromiso gubernamental de impulso de la política de CPI.

Una situación similar a la anterior se presentaba en la producción industrial de medicamentos biotecnológicos. Las normas específicas que regulan dicha producción (BPM), y el registro sanitario de esa clase de medicamentos son recientes²⁵, pero antes de que existieran ya había producción industrial y registros sanitarios de medicamentos biotecnológicos. Las plantas de producción contaban con certificados BPM expedidos conforme a las normas que existían y que eran para plantas de producción de medicamentos farmoquímicos. Lo mismo sucedía con los requisitos de registro sanitario: muchos biotecnológicos entraron al mercado colombiano bajo el Decreto 677 de 1995, que contenía las normas de registro sanitario, hechas pensando en medicamentos sintéticos. El INVIMA no podía prohibir esas actividades por ausencia de norma, simplemente aplicaba las existentes de manera analógica y bajo los principios de precaución y vigilancia propios de una agencia sanitaria.

Considerando la dinámica de desarrollo científico y técnico en biotecnología es necesario que las entidades regulatorias y sanitarias incorporen esta dinámica y establezcan espacios técnicos formales de diálogo para facilitar y promover la innovación regulatoria, con enfoque de salud pública, que dé respuesta a iniciativas de innovación como la que se pretende promover.

25 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”*; Resolución 3690 de 2016 *“Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos”* Resolución 4490 de 2016 *“Por la cual se expide la Guía de Evaluación de la Inmunogenicidad para los Medicamentos Biológicos y se dictan otras disposiciones”*, modificada por la Resolución 553 de 2017.



Para nutrir la discusión de estos espacios técnicos que promuevan la innovación regulatoria, a partir de las normas ya citadas y tomando en cuenta los principios sanitarios y regulatorios que las inspiran, es posible realizar una aproximación a los requisitos mínimos que debería cumplir la producción de bioterapéuticos a baja escala. Estos requerimientos fueron definidos por el grupo de expertos de la Universidad Nacional y del INC de acuerdo con su conocimiento y la revisión bibliográfica realizada.

2. Requerimientos mínimos técnicos para la producción magistral de Biotecnológicos^{26, 27, 28}

1. Evaluar la disponibilidad de una adecuada infraestructura física para la producción de biotecnológicos magistrales estériles, incluyendo estándares de aire y temperatura.
2. Evaluar las BPE locales, además de tener en cuenta la normativa aplicable a para la producción magistral de biotecnológicos estériles.
3. Tener acceso a la línea celular/Sistema de expresión certificado y estandarizado.
4. Tener un Sistema para el almacenamiento controlado de la línea celular/Sistema de expresión.
5. Tener un birreactor disponible de un tamaño de hasta 50 litros.
6. Tener un Sistema de purificación capaz de concentrar biomasa, separar y purificar el Ingrediente Farmacéutico Activo deseado.
7. Tener un Sistema para una disposición final segura de las impurezas y el material biológico.
8. Desarrollar un proceso de control de calidad estandarizado para asegurar que el producto se encuentre libre de todo tipo de impurezas, agregados, clivaje de proteínas, degradaciones, entrecruzamientos, modificaciones post-translacionales indeseadas o estructura tridimensional alterada. A su vez, este proceso de control de calidad debe asegurar la potencia, actividad biológica y estabilidad a corto plazo del producto magistral final.²⁹
9. Definir las especificaciones del producto magistral, las técnicas de control de calidad y los requerimientos instrumentales para lograr la transferencia de tecnología.
10. A fin de evitar problemas con la falta de equipo instrumental, hay libre elección del proponente si el análisis puede hacerse por sus medios o por tercerización, aunque existirán unos requerimientos mínimos instrumentales para cumplirse de acuerdo a las capacidades locales.³⁰

26 Schellekens, H. y otros. op.cit.

27 Theresa L. et al. Biosimilars: extrapolation of clinical use to other indications. Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal). 2015;4(3):118-24.

28 Patient-centered drug manufacture. Nature Biotechnology editorial 35, 485 (2017).

29 La siguiente es una lista de los tests usuales de liberación y parámetros evaluados para productos de referencia en la manufactura biotecnológica que pueden ser usados como guía: peso Molecular, estructura de orden superior (HOS), heterogeneidad, propiedades funcionales, perfil de impurezas, perfil de degradación para la estabilidad, estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de la proteína, mapa de péptidos, caracterización de carbohidratos, proteínas de célula huésped, análisis conformacional y bioensayos (línea celular o in vivo)

30 Una posible solución a los requerimientos instrumentales podría ser el surgimiento de plataformas completamente automatizadas (como Synthetic Genomics' BioXp benchtop instrument). De lo contrario las técnicas usuales son HPLC



11. Sistema de empaqueo individualizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente según lo prescrito por el doctor.
12. Disposición y deseo para trabajar y cooperar con el hospital y las autoridades locales respecto al cumplimiento de las regulaciones para la producción de magistrales.
13. Hacer un proceso de farmacovigilancia.
14. Disposición y deseo para trabajar con doctores respecto a la formulación, dosificación y proceso de monitorización de la prescripción.
15. Tener un equipo de talento humano especializado (farmacéuticos, Médicos, profesionales expertos en biotecnología).
16. Deseo para enseñar y transferir conocimiento.

3. Patentes

Las patentes en Colombia están regidas principalmente por el acuerdo ADPIC y la Decisión Andina 486. Estas son otorgadas por la Superintendencia de Industria y Comercio, específicamente por la Dirección de Nuevas Creaciones, a las invenciones que sean nuevas, tengan altura inventiva y aplicación industrial por un periodo de 20 años.³¹ La mayoría de medicamentos biotecnológicos tienen patente, por lo cual el productor (o su licenciataria) tiene el derecho, protegido por el Estado, de venderlo exclusivamente, es decir ostenta un monopolio comercial legal. No obstante, las patentes de los primeros biotecnológicos ya han empezado a vencerse tanto en Colombia, como en el resto del mundo. En ese contexto (cuando la patente ya está vencida) la producción magistral de medicamentos biotecnológicos competidores es totalmente procedente desde el punto de vista jurídico.

También podría llegar a serlo la producción magistral o a baja escala de medicamentos patentados, bajo la excepción del literal a, del artículo 53 de la Decisión Andina 486 que contiene la lista de acciones que no constituyen infracción de una patente. El artículo dispone lo siguiente:

“Artículo 53.- El titular de la patente no podrá ejercer el derecho a que se refiere el artículo anterior respecto de los siguientes actos:

- a) actos realizados en el ámbito privado y con fines no comerciales;*
- b) actos realizados exclusivamente con fines de experimentación, respecto al objeto de la invención patentada;*
- c) actos realizados exclusivamente con fines de enseñanza o de investigación científica o académica;*
- d) actos referidos en el artículo 5ter del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial;*

con multidetector, Cromatografía de gases, espectrometría de masas de alta resolución, electroforesis capilar y difracción de rayos X.

31 Superintendencia de Industria y Comercio. Propiedad Industrial. Consultado el 15 de febrero de 2018 en: <http://www.sic.gov.co/propiedad-Industrial>



- e) *cuando la patente proteja un material biológico excepto plantas, capaz de reproducirse, usarlo como base inicial para obtener un nuevo material viable, salvo que tal obtención requiera el uso repetido de la entidad patentada.”*

Dado que un medicamento producido para un paciente o pacientes particulares, a baja escala, se entendería como una producción magistral, pues se prepararía por demanda de pacientes particulares según las instrucciones dadas por el médico para suplir las necesidades de tratamiento, éste podría entenderse como un acto privado con fines no comerciales, quedando así cobijado bajo la excepción del citado artículo.

La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) expidió en 2014 un documento³² en el que se explora si la preparación magistral de medicamentos constituye o no una infracción de patente o si está contemplada dentro de las excepciones a los derechos exclusivos que ésta otorga. Los Estados Miembros compartieron el trato que se le ha dado al asunto en su normativa nacional y en su jurisprudencia. En el documento se evidencia que la excepción que atañe al uso con fines no comerciales contempla, en algunas jurisdicciones, las preparaciones magistrales. Así mismo, algunos países establecen explícitamente que la producción magistral no infringe las patentes. Se considera que esta excepción no resulta perjudicial para el derecho de explotación normal de las patentes, pues sólo puede ser desarrollada por expertos con fines no comerciales e individuales para los pacientes.

El documento también recoge lo expresado por los países en cuanto a los objetivos de política pública que sustentan la excepción. Entre ellos se destacan: la promoción y transferencia de tecnología de manera conducente a un bienestar social y económico; la protección del interés y el bienestar público, el acceso individual a tratamientos; la reducción de costos garantizando el acceso a la población.

Otro aspecto relevante para determinar si la preparación magistral de un medicamento patentado por parte de un tercero (distinto al titular de la patente), sería determinar, caso a caso, si la patente en cuestión es de producto o de procedimiento. Las patentes de producto tienen un alcance más amplio, es decir, son más fuertes porque protegen el medicamento en sí mismo, independientemente del método o el procedimiento empleado para producirlo. Las patentes de procedimiento cubren solamente una manera particular de producir el medicamento, es decir que, si éste se produce bajo un método distinto, no habría infracción de la patente.

Si se trata de una patente de producto, es más probable que el medicamento producido magistralmente pueda llegar a infringirla. En todo caso, hay que tener en cuenta que cuando se trata de medicamentos biotecnológicos, ninguno es *exactamente* igual a otro, a pesar de que tengan el mismo efecto farmacológico. Incluso dos lotes distintos de un medicamento de una misma marca, de una misma casa productora, no son idénticos. Desde esta perspectiva, la probabilidad de infracción de una patente de producto se reduce. Si se trata de una patente de procedimiento, la

32 Organización Mundial de Propiedad Intelectual. Comité Permanente sobre Leyes de Patentes. Excepciones y limitaciones de los derechos de patente: preparaciones magistrales de medicamentos (2014), Consultado el 12 de febrero de 2018 en: http://www.wipo.int/edocs/mdocs/patent_policy/en/scp_20/scp_20_5.pdf



probabilidad de infracción del medicamento magistral es aún menor, pues el método de producción es distinto.

En todo caso, en Colombia no existe una experiencia previa con el uso de estas excepciones, aunque una interpretación de las normas en ese sentido sea plausible y esté abierta, dada la experiencia de otros países, como se mencionó previamente. Así pues, en aras de facilitar este proceso, se deberá considerar la producción magistral de medicamentos cuyas patentes hayan vencido.

En todo será valioso conocer las alternativas y propuestas innovadoras que incorporen la gestión de las patentes y de la propiedad intelectual en el marco de una producción de bajo volumen o producción magistral. Por ejemplo, la exploración de negociación de licencias voluntarias, realización de análisis de patentes vigentes y por vencer asociadas a los productos de interés.

La otra dimensión de la gestión de la propiedad intelectual como reto de la iniciativa se asocia con los potenciales desarrollos derivados de la propuesta misma y su protección como un incentivo al desarrollo de la idea. Esta dimensión y la anterior serán abordadas tanto en el marco del diálogo técnico competitivo y antes de la selección y desarrollo de la propuesta.

IV. Análisis de la oferta

Esta sección contiene la descripción de la cadena de suministro farmacéutico, la identificación de proveedores de una muestra de medicamentos biotecnológicos, la caracterización de la competencia global y potencial y un acercamiento a la estructura de costos potencial de la iniciativa, además del análisis de los precios del top de medicamentos biotecnológicos del mercado nacional.

A. Cadena de suministro

Dada la alta fragmentación del sistema de salud colombiano, el siguiente modelo presenta una versión general del flujo de medicamentos.

La Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos -CNPMDM-, mediante el Gráfico 1 explica cómo opera la regulación de precios y en qué punto de la cadena de distribución el MSPS regula el precio de los medicamentos.

Las EPS compran medicamentos a través de operadores logísticos que cuentan con la capacidad de distribución y almacenamiento de los medicamentos. A su vez, los operadores logísticos realizan negociaciones con los laboratorios y adquieren varios medicamentos al tiempo para obtener mejores precios.

Las EPS también adquieren los medicamentos no incluidos en el PBS y lo recobran al ADRES después de usarlo en el tratamiento del paciente en las IPS especializadas.

El pago de los medicamentos del ADRES a las EPS es posterior a la utilización del medicamento y puede tomar hasta 180 días. Las EPS a su vez, hacen el pago a los operadores logísticos que entregan el medicamento a las IPS donde son administrados. En el caso de los medicamentos con precios regulados por el MSPS, el valor pagado por el ADRES no puede superar este valor más los

Página 22 de 33



márgenes de distribución que obtienen los operadores logísticos y de dispensación que obtiene la IPS que aplica el medicamento.

Los laboratorios pueden producir los medicamentos, maquilarlos o sólo comercializarlos, para cualquiera de estas actividades requieren registro INVIMA.

Gráfico 1 Cadena de suministro

¿CÓMO OPERA LA REGULACIÓN DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS EN LA CADENA DE DISTRIBUCIÓN?



Fuente: Ministerio de Salud y Protección Social.³³

En la primera transacción, los laboratorios venden medicamentos a distribuidores mayorista u operadores logísticos que reciben en promedio 7% del precio del medicamento como margen de distribución. En esa primera transacción, la regulación de precios no permite diferenciar precios entre el canal comercial y el institucional.

Esta regla opera para los medicamentos que tienen el precio controlado por el MSPS. Los medicamentos que no están sujetos a control directo pueden venderse a precios distintos desde el momento que salen de fábrica hasta que alcanzan el canal final. De acuerdo con la opinión de los expertos del MSPS y con base en análisis de precios del SISMED, es común que el precio del canal comercial sea más alto que el canal institucional, esta información está disponible en el Termómetro de Precios del MSPS, la herramienta que permite a los usuarios conocer el precio reportado en el SISMED de los medicamentos para cada canal.

33 Dirección de Medicamentos, Ministerio de Salud y Protección Social. Consultado en: <https://www.minsalud.gov.co>



De acuerdo con la experiencia del MSPS, el margen promedio de distribución para los medicamentos con precio regulado entre el punto de fábrica y el distribuidor mayorista es aproximadamente del 7%. Si el distribuidor mayorista vende el medicamento en el canal institucional, el precio de venta no puede superar el precio regulado. Por otra parte, si el distribuidor mayorista vende el medicamento en el canal comercial, el precio de venta puede aumentar en costo asociado a la distribución hasta el punto minorista en un valor libre y justo ya que sobre este precio no hay intervención del MSPS.³⁴

EL MSPS permite a las IPS adicionar un margen regulado, que puede ser hasta del 7% si el precio del medicamento es menor o igual a \$1 millón y de 3,5% si es precio es mayor a \$1 millón por la dispensación del medicamento. Dado que el precio se regula en el punto mayorista, el margen ya está incluido en el precio regulado. Esto implica que, para los medicamentos que tienen el precio controlado, el laboratorio debe vender a un precio menor al regulado, con el fin de dejar espacio para el margen. A partir del punto mayorista, el mayorista tampoco puede, en el canal institucional, adicionar un margen, es decir el mayorista no puede vender por encima del precio regulado. Esto genera negociaciones permanentes entre los laboratorios y los mayoristas.

De acuerdo con el Gráfico 1 muchos mayoristas en Colombia, a la vez, realizan la labor de dispensación final del medicamento, es decir operan a la vez como distribuidores mayoristas y como prestadores al final de la cadena. Muchas EPS tienen sus propios operadores logísticos, para lograr eficiencias a través de la integración vertical. No es común que los laboratorios farmacéuticos tengan infraestructura de distribución del producto hasta el final de la cadena, pero es posible que en ciertos casos se haga una venta directa del laboratorio al prestador final. También es posible que, sobre todo en zonas remotas, exista más de un intermediario.

En el caso de esta propuesta, centrado en la producción hospitalaria de bajo volumen, esta cadena distribución desaparecería, ahorrando los costos asociados a cada etapa de la cadena.

B. Identificación de proveedores

La Tabla 3 muestra los proveedores de los 29 medicamentos biotecnológicos más vendidos en Colombia

Tabla 3 Listado de proveedores de biotecnológicos en el país

Principio Activos	Titular del Registro Sanitario
Agalsidasa Beta	Genzyme
Eculizumab	Alexion
Idursulfasa	Shire
Palivizumab	Abbvie
Adalimumab	Abbvie
Alemtuzumab	Genzyme
Alglucosidasa Alfa	Genzyme
Belimumab	Glaxosmithkline
Canakinumab	Novartis
Certolizumab Pegol	Ucbpharma
Cetuximab	Merck
Denosumab	Amgen

34 Artículo 20 de la Circular 03 de 2013 de la comisión nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos.



Principio Activos	Titular del Registro Sanitario
Etanercept	La Sante
Galsulfase	Biomarin
Golimumab	Janssen
Infliximab	Janssen
Ipilimumab	Bristol Myers Squibb
Laronidasa	Genzyme
Natalizumab	Biogen
Obinutuzumab	Roche
Omalizumab	Novartis
Panitumumab	Amgen
Pertuzumab	Roche
Ranibizumab	Novartis
Rituximab	Roche
Tocilizumab	Roche
Trastuzumab	Roche
Ustekinumab	Janssen
Vedolizumab	Takeda

Fuente: INVIMA.

En el caso de la oferta de medicamentos de producción a baja escala, la radio-farmacia de referencia nacional es la del INC. Esta radiofarmacia sintetiza y produce radiofármacos nuevos que incluyen péptidos y anticuerpos monoclonales radio-marcados. Los péptidos y monoclonales los compra en el mercado para posteriormente hacer el proceso de síntesis y/o adecuación para la radio marcación.

El INC puede desarrollar la capacidad para realizar un proceso de producción de bajo volumen de medicamentos monoclonales y otras proteínas terapéuticas para consumo propio o de otras entidades hospitalarias, lo cual requeriría el montaje y desarrollo de los procesos, la adaptación de infraestructura específica y la transferencia de tecnología para garantizar la producción y control de calidad de estos medicamentos.

C. Características de los productos que ofrece el mercado

En la actualidad existen 38 medicamentos biosimilares aprobados para su uso en la Unión Europea y tres (3) aprobados en Estados Unidos. No obstante, existen más de 66 programas de desarrollo de biosimilares, para 20 distintas moléculas bajo revisión de la Agencia Sanitaria Norteamericana – FDA-.³⁵

Un análisis de la oferta local y competencia potencial (pipeline de biocompetidores/biosimilares a nivel global) sobre los siete (7) medicamentos biotecnológicos de mayor gasto en el INC indica que entre 2018 y 2020 tres (3) de los siete (7) productos analizados contarán con más de tres (3) oferentes. Ver Tabla 4.

Sin embargo, a pesar de la entrada inminente de competencia, existen medicamentos que continuarán siendo exclusivos o de baja oferta, los cuales serían los mejores candidatos para una

35 Statement of Chester “Chip” Davis, Jr. U.S. House of Representatives Energy and Commerce Health Sub committee Examining the Drug Supply Chain. Disponible en <http://docs.house.gov/meetings/IF/IF14/20171213/106730/HHRG-115-IF14-Wstate-DavisC-20171213.pdf> Consulta: diciembre 11 de 2017



producción de baja escala para lograr reducir sus precios de mercado, mediante el establecimiento de los mismos con base en la estructura de costos.

Tabla 4 Estado de registro sanitario de biosimilares en INVIMA

Medicamento / Principio activo	Biosimilares		
	Compañía	Status en Colombia	Posible descuento (porcentaje) sobre el precio actual
Rituximab	Dr. Reddys	En la comisión revisora del INVIMA.	30% - 35%
	Hetero	Sometido ante INVIMA.	40%
	Sandoz	Aprobado EMA y sometido FDA el dossier se entregará el primer trimestre de 2018 a INVIMA	30%
	Mabxscience	Sometido ante INVIMA.	30%
	Amgen	Esperan lanzarlo en 2019.	-
	Celltrion	Aprobado EMA y sometido FDA sometido ante INVIMA en junio de 2017.	30% - 35%
Bevacizumab	Aurobindo Pharma, India	Somenterá ante INVIMA entre finales de 2017 y principios de 2018.	30%
	Dr. Reddys	Somenterá ante INVIMA en el primer trimestre de 2018.	30% - 35%
	Hetero	Somenterá ante INVIMA en enero de 2018.	40%
	Amgen	Esperan lanzarlo en 2019.	-
	Boehringer	En desarrollo.	-
	Mabxscience	Está en evaluación farmacológica y en visita de BPM en la planta de Argentina.	30%
Panitumumab	No hay biosimilares en desarrollo.		
Trastuzumab	Dr. Reddys	Somenterá ante INVIMA en enero de 2018.	30% - 35%
	Hetero	Planes a largo plazo.	40%
	Amgen	Esperan lanzarlo en 2019.	-
	Celltrion	Sometieron a EMA a fin 2017/comienzo 2018 Aplicarán a finales de 2017 a INVIMA.	30% - 35%
Trastuzumab- emtansine	No hay biosimilares en desarrollo.		
Pertuzumab	Dr. Reddys	Planes a largo plazo.	30% - 35%
Cetuximab	Dr. Reddys	Planes a largo plazo.	30% - 35%

Fuente: Universidad Nacional y Colombia Compra Eficiente con base en las mesas de trabajo.



D. Estructura de costos

En el artículo “Making individualized drugs a reality”³⁶ Schellekens *et al*, estiman los siguientes costos³⁷

- U\$2.200 por gramo para la producción magistral en el servicio farmacéutico de un hospital.
- Entre U\$5.400 y 10.800 por gramo: comprende desde el diseño hasta la producción en un sistema estable.
- U\$1.491 por gramo: costo de producción de glucosidasa-a humana recombinante, resultante del proyecto piloto realizado por los autores

Otros elementos importantes para definir la estructura de costos de desarrollo y producción de biotecnológicos competidores o biosimilares, a escala industrial -por encima de 50 litros-, obedece a tres modelos. El primer modelo obedece a un desarrollo propio completo, incluida la línea celular, la estandarización del proceso de fermentación, los procesos de purificación y de control de calidad. El segundo modelo obedece a un proceso de transferencia de tecnología del proceso integral, con disposición, o no, de datos clínicos propios. El tercer modelo se concentra en la importación de la proteína sintetizada y purificada, para su formulación final (llenado) en el país, con o sin disposición de datos clínicos propios.

Cualquiera de los modelos de producción podría considerarse para la iniciativa de producción de bajo volumen o magistral. Posiblemente un modelo mixto que inicie con el modelo 2 (compra de la línea celular y del proceso productivo estandarizado), ajustado a una pequeña escala para producción magistral- menos de 50 litros- y que en las fases posteriores se haga más complejo e incluya el diseño y estandarización de la línea celular.

En este caso, se debe definir si es posible un modelo alternativo que incluya elementos del modelo 3, con fases de transición al modelo 2, en no menos de tres (3) años después de iniciada la transferencia tecnológica. La elección del modelo adoptado definirá la inversión requerida. La inversión podría ascender a los tres (3) millones de dólares, sin considerar los costos de infraestructura y los costos de la transferencia de tecnología.

La escala de producción y número de dosis a dispensar debe ser conservadora considerando el rendimiento del proceso y la demanda de algunos de los medicamentos biotecnológicos de alto costo y baja demanda (ver tabla de la siguiente sección). Por ejemplo, con un fermentador de 30 litros, se producirían 150 gramos de una proteína X por campaña en tres (3) semanas de producción y liberación de producto. Si el consumo nacional de esa proteína es de tres (3) kilos al año, la demanda a cubrir sería cercana al 5% de la demanda nacional.

La eficiencia del proceso tendría que ser cercana a la demanda potencial del hospital y algunos hospitales compradores. Para esto se requiere la adecuación de un espacio de entre 200 y 400 m², tal y como se hace actualmente con radiofármacos.

36 Schellekens, H., et al. op. cit.

37 Schellekens, H., et al. op. cit.



La definición de especificaciones técnicas y el control de calidad de las dosis producidas en cada campaña deben ser rigurosos y realizados mediante técnicas instrumentales adecuadas. Este es el asunto más crítico de una iniciativa innovadora que dé el salto a la producción magistral; no obstante, también se reconoce que existen desarrollos tecnológicos empaquetados que pudieran ser incorporados al proceso.³⁸ Sin embargo, las propuestas que se presenten deben establecer claramente un inventario que permita establecer cuándo, y en qué casos, se requiere compra de equipos o contratación de servicios de control de calidad y su impacto sobre los costos de producción.

Así mismo deben considerarse los asuntos medio ambientales en la calificación de la propuesta innovadora.

E. Análisis de precios

La Tabla 5 muestra el precio por gramo de los 29 medicamentos biotecnológicos más vendidos en Colombia en 2016. El precio está expresado en dólares y se utilizó una tasa de cambio de COP\$3.050.

La tabla también incluye una comparación entre el precio del mercado colombiano y el costo de producción de bajo volumen/magistral en el servicio farmacéutico de un hospital, según las estimaciones de costos de los investigadores de la Universidad de Utrecht. La Tabla 5 muestra que en la mayoría de los casos (23/29) se obtendrían descuentos importantes en el precio, es decir que saldría más barato producirlos magistralmente, que comprarlos a los laboratorios proveedores. Los descuentos oscilan entre el 100% y el 6%.

A partir de los datos de las ventas obtenidos del SISMED para una muestra de medicamentos biotecnológicos, a manera de ejercicio, se calcularon la totalidad de gramos de cada medicamento vendidos en Colombia en 2016. Suponiendo que la cantidad se mantiene constante y que se compra a un precio correspondiente al costo de producción magistral, se calculó, para cada principio activo, el ahorro potencial para el sistema de salud. La producción a baja escala por ejemplo de eculizumab, adalimumab, ranibizumab, ustekinumab y palivizumab es la que más ahorros generaría al sistema de salud.

Tabla 5 Listado de Precio por gramo de los biotecnológicos más vendidos en Colombia

Principio Activo	Precio SISMED por Gramo (USD)*	Costo Producción Magistral (USD)	Diferencia entre Precio SISMED y Costo Producción (USD)	Diferencia expresada en variación porcentual	Ventas 2016 (COP)	Ahorro estimado (COP)	Cantidad de gramos vendidos 2016
ALEMTUZUMAB	\$636,468.89	\$2,200.00	\$634,268.89	-100%	\$6,499,238,415	\$6,476,773,335	3.35
GALSULFASE	\$253,094.11	\$2,200.00	\$250,894.11	-99%	\$19,101,582,146	\$18,935,543,196	24.75

38 Editorial, Nature Biotechnology, Volume 35, Number 6. June 2017. Pp 485.



Principio Activo	Precio SISMED por Gramo (USD)*	Costo Producción Magistral (USD)	Diferencia entre Precio SISMED y Costo Producción (USD)	Diferencia expresada en variación porcentual	Ventas 2016 (COP)	Ahorro estimado (COP)	Cantidad de gramos vendidos 2016
RANIBIZUMAB	\$242,442.19	\$2,200.00	\$240,242.19	-99%	\$32,549,971,965	\$32,254,602,831	44.35
IDURSULFASA	\$220,035.53	\$2,200.00	\$217,835.53	-99%	\$29,065,703,468	\$28,775,093,368	43.31
LARONIDASA	\$125,894.93	\$2,200.00	\$123,694.93	-98%	\$1,823,979,625	\$1,792,105,783	4.75
IPIILIMUMAB	\$99,287.92	\$2,200.00	\$97,087.92	-98%	\$18,063,700,000	\$17,663,448,500	59.65
AGALSIDASA BETA	\$61,207.72	\$2,200.00	\$59,007.72	-96%	\$9,476,055,450	\$9,135,455,884	50.76
CANAKINUMAB	\$56,253.85	\$2,200.00	\$54,053.85	-96%	\$3,860,420,391	\$3,709,445,391	22.50
USTEKINUMAB	\$52,128.03	\$2,200.00	\$49,928.03	-96%	\$30,957,831,598	\$29,651,293,948	194.72
GOLIMUMAB	\$15,276.33	\$2,200.00	\$13,076.33	-86%	\$32,585,918,346	\$27,893,101,530	699.60
ECULIZUMAB	\$12,120.27	\$2,200.00	\$9,920.27	-82%	\$115,269,994,728	\$94,346,872,728	3,118.20
ADALIMUMAB	\$8,627.10	\$2,200.00	\$6,427.10	-74%	\$106,957,516,169	\$79,682,228,625	4,064.88
VEDOLIZUMAB	\$8,324.85	\$2,200.00	\$6,124.85	-74%	\$609,378,880	\$448,338,880	24.00
ALGLUCOSIDASA ALFA	\$8,126.29	\$2,200.00	\$5,926.29	-73%	\$10,560,965,332	\$7,701,834,332	426.10
PALIVIZUMAB	\$7,477.29	\$2,200.00	\$5,277.29	-71%	\$40,484,582,655	\$28,573,032,932	1,776.60
PERTUZUMAB	\$5,534.81	\$2,200.00	\$3,334.81	-60%	\$25,141,481,637	\$15,148,144,437	1,489.32
PANITUMUMAB	\$5,178.64	\$2,200.00	\$2,978.64	-58%	\$12,301,031,094	\$7,075,283,094	778.80
NATALIZUMAB	\$3,974.16	\$2,200.00	\$1,774.16	-45%	\$8,949,083,163	\$3,995,090,163	738.30
OBINUTUZUMAB	\$3,633.58	\$2,200.00	\$1,433.58	-39%	\$2,925,760,223	\$1,154,320,223	264.00
ETANERCEPT	\$3,239.54	\$2,200.00	\$1,039.54	-32%	\$81,953,620,730	\$26,298,236,416	8,384.70
INFLIXIMAB	\$2,945.00	\$2,200.00	\$745.00	-25%	\$20,523,162,122	\$5,191,750,325	2,287.70
TRASTUZUMAB	\$2,831.29	\$2,200.00	\$631.29	-22%	\$97,421,521,917	\$21,722,055,455	11,372.96
DENOSUMAB	\$2,328.67	\$2,200.00	\$128.67	-6%	\$12,204,039,984	\$674,341,272	1,732.68

Fuente: SISMED 2017.

F. Análisis financiero del sector

El estudio más reciente del desempeño del sector farmacéutico colombiano, realizado por Fedesarrollo y la Cámara Farmacéutica de la ANDI en 2015³⁹, establece que el consumo aparente de farmacéuticos en Colombia en el periodo 2010-2013 tuvo un aumento sostenido, alcanzando una tasa de crecimiento promedio de 18,3% en dólares. El IMS Health, firma auditora del mercado farmacéutico a nivel mundial, en su labor de identificar aquellos mercados en los cuales la industria

39 Fedesarrollo/Andi "Informe del Sector Farmacéutico" Julio de 2015. Disponible Consultado en Diciembre 11 de 2017 en: http://www.repository.fedesarrollo.org.co/bitstream/handle/11445/2481/Repor_Julio_2015_Fedesarrollo_y_ANDI.pdf?sequence=3&isAllowed=y



mundial de farmacéuticos debe aprovechar la onda futura de crecimiento, incluyó a Colombia dentro del grupo de los mercados emergentes dinámicos (llamado el grupo de los pharmerging markets o mercados frontera), junto con tres países más: Arabia Saudí, Nigeria y Algeria.

De acuerdo con la información de la Encuesta Anual Manufacturera del DANE, para 2013 (última cifra disponible) la producción bruta de la industria farmacéutica de los 217 establecimientos auditados alcanzó \$4,9 billones y generó un poco más de 25 mil empleos en el país. Para 2013, la participación en el número de establecimientos y en la producción bruta fue 2,4%, ocupando los puestos 13 y 14 dentro de los 64 subsectores industriales respectivamente, y a su vez la industria farmacéutica representó 3,7% de los empleos y 5,8% de los salarios generados por la industria, ocupando las posiciones 7 y 6 respectivamente. Por último, la industria farmacéutica generó el 4% del valor agregado del total del sector industrial, ocupando la posición número 4 dentro de los 64 grupos industriales que reporta la encuesta.

Esta generación de valor agregado como proporción de la producción bruta para la industria farmacéutica fue de 63,8%, siendo únicamente superada por los subsectores de fabricación de equipos de irradiación y electrónicos de uso médico y terapéutico (82,1%) y de elaboración de bebidas (69,4%).

De otro lado respecto a la utilidad del patrimonio del sector, el informe de la Super-sociedades para las 1.000 empresas más grandes del sector real⁴⁰, el ROE de la industria manufacturera en su totalidad se ubicó en 6% en 2013, apenas la mitad de lo observado para el sector de fabricación de productos farmacéuticos.

El 2013 fue el año de mayor entrada de productos nuevos al mercado farmacéutico, a través de la inclusión de medicamentos biotecnológicos, biológicos no similares y genéricos.

En lo que respecta a los niveles de endeudamiento para cada uno de los subsectores se encuentra que, salvo para comercio al por menor entre el 2008 y el 2009, la industria farmacéutica no ha presentado niveles de endeudamiento excesivamente elevados, teniendo en cuenta que se considera riesgosa una razón de endeudamiento por encima de 60%⁴¹. Adicionalmente, mientras para los subsectores de fabricación y de comercio al por mayor la razón de endeudamiento ha mantenido un comportamiento estable, para el de comercio al por menor la tendencia es descendente. Así mismo, aunque se evidencia una concentración del pasivo en el corto plazo con indicadores por encima de 70%, el índice de cobertura de intereses presenta una tendencia positiva de largo plazo.

Finalmente, el margen de beneficio bruto, que mide la capacidad de generación de caja de las empresas (la proporción de utilidades brutas que genera un peso de ventas) para los subsectores de fabricación y comercio farmacéutico al por mayor se mantiene relativamente estable, en niveles cercanos al 50% y 40%, respectivamente. Esta estabilidad en el margen bruto es el resultado de un comportamiento similar entre el crecimiento de los ingresos y el crecimiento de los costos de ventas,

40 Superintendencia de Sociedades. (2014). Comportamiento de las 1.000 Empresas más Grandes del Sector Real Delegatura de Asuntos Económicos y Contables, Grupo de Estudios Económicos y Financieros. Bogotá, Colombia.

41 Íbid.



que para el subsector de fabricación aumentaron en promedio 4%, y para el comercio al por mayor 7,4%.

Por otro lado, la cobertura en salud de más del 98% de la población y la financiación de los medicamentos sin restricciones⁴² pone en riesgo la sostenibilidad del sistema de salud, por lo que soluciones innovadoras que puedan reducir el gasto en salud y en medicamentos beneficia al sector farmacéutico pues los ingresos del mismo dependen en una proporción cercana al 50% de la solidez del sistema de salud.

V. Análisis de la demanda

La demanda de medicamentos biotecnológicos es creciente, en especial por el peso epidemiológico del cáncer y de las enfermedades crónicas no transmisibles.

La Tabla 6 presenta un análisis del gasto del SGSSS, el cual incluye el valor de las compras de las EPS, entre 2014 y el primer semestre de 2017 de los medicamentos de alto costo y baja demanda que podrían incluirse como candidatos a producción en el marco de este piloto. Estos medicamentos son indicativos de una demanda potencial en la estrategia de producción del piloto, de ahí que se dejan abiertas las opciones de los medicamentos a producir en baja escala. La Tabla 7 lista los medicamentos biotecnológicos que representan el mayor gasto en el INC.

Del lado de la demanda conviene analizar a su vez las tensiones, resistencias y temores asociados al uso de este tipo de medicamentos por parte de los pacientes y de los médicos tratantes, cuando se trata de medicamentos no producidos por firmas de alta trayectoria en el sector.

Estas circunstancias son un reto adicional al desarrollo de la iniciativa de producción a baja escala, que puede ser gestionado y abordado desde dos perspectivas. De un lado la información, divulgación y vinculación temprana de los médicos del INC en el proceso de diseño y desarrollo de esta propuesta, a la vez que en la formulación y realización de los estudios clínicos y epidemiológicos asociados al uso de los medicamentos producidos. Gracias a esta vinculación temprana y al compromiso de la comunidad médica se desarrolló en su momento al radio farmacia del INC y se logró su consolidación.

Dado que la iniciativa de producción de biotecnológicos a baja escala es parte del desarrollo y fortalecimiento de la radio farmacia, el aspecto antes mencionado desde ser considerado en cualquiera de los modelos de innovación para la producción que se consideren.

La otra perspectiva se refiere a la atención oportuna y humana a los pacientes tratados en la entidad. Gran parte de los temores y resistencia de los pacientes se asocian a la experiencia derivada de una mala atención y de las demoras en los procesos de diagnóstico y tratamiento. La administración de este tipo de medicamentos en el INC se realiza en gran medida en las centrales de quimioterapia y radio terapia, dotadas y organizadas para hacer el proceso lo más amable posible. Para los pacientes atendidos en estas circunstancias se vuelve transparente la decisión del tratamiento, en ausencia de

42 La ley estatutaria en salud estableció que todos los medicamentos deben ser provistos en el marco del sistema de salud, excepto un listado de exclusiones. Esto en la práctica eliminó el plan obligatorio de salud. República de Colombia. Ley 1751 de 2015.



preocupaciones asociadas al uso de una u otra marca del medicamento, aún si hubieren sido expuestos previamente a información sesgada.

Tabla 6 Análisis del gasto del SGSSS entre 2014 – primer semestre 2017

Medicamento	2014	2015	2016	Primer Semestre 2017	Total
Agalsidasa Beta	\$ 6.737.710.228	\$ 8.374.786.584	\$ 10.198.220.004	\$ 4.484.052.034	\$ 29.794.768.850
Eculizumab	\$ 30.339.910.152	\$ 32.763.280.729	\$ 59.306.958.262	\$ 37.307.520.708	\$ 159.717.669.851
Idursulfasa	\$ 7.686.844.154	\$ 10.673.743.834	\$ 19.113.774.256	\$ 10.176.965.825	\$ 47.651.328.069
Palivizumab	\$ 24.409.413.339	\$ 21.392.834.238	\$ 26.974.955.732,	\$ 11.680.772.626	\$ 84.457.975.937
				Gran total	\$ 321.621.742.708

Fuente: SISMED 2014-2017.

Tabla 7 Los 10 medicamentos con mayor gasto en el Instituto Nacional De Cancerología 2016-2017

Medicamento	Unidad	Proveedor	Cantidad	Valor Unitario	Valor Total
Rituximab 500mg/50ml solución inyectable	vial	Productos Roche S.A.	1011	\$ 3.117.542,67	\$ 3.151.835.635
Rituximab 100mg/10ml solución inyectable	vial	Productos Roche S.A.	1.389	\$ 623.508,33	\$ 866.053.066
Bevacizumab 100mg solución inyectable	vial	Productos Roche S.A.	3.384	\$ 827.076,20	\$ 2.798.825.871
Panitumumab 20mg/ml	ampolla	Amgen Biotecnológica S.A.	77	\$ 1.702.539,93	\$ 131.095.574
Trastuzumab 440mg polvo inyección	vial	Productos Roche S.A.	1.418	\$ 4.249.902,07	\$ 6.026.361.133
Trastuzumab-emtansine 160mg	vial	Productos Roche S.A.	15	\$ 8.621.230,03	\$ 129.318.450
Trastuzumab-emtansine 100mg	vial	Productos Roche S.A.	32	\$ 5.388.185,06	\$ 172.421.922
Trastuzumab 600mg subcutáneo	ampolla	Roche S.A.	10	\$ 4.249.902,07	\$ 42.499.020
Pertuzumab 420mg	ampolla	Productos Roche S.A.	182	\$ 7.644.596,81	\$ 1.391.316.618
Cetuximab 100mg polvo estéril	vial	Merck S.A.	3.851	\$ 652.978,00	\$ 2.514.618.278
				Gasto total	17.224.345.569

Fuente: Instituto Nacional De Cancerología.

VI. Conclusiones

Con esta convocatoria se busca una propuesta de producción a baja escala o magistral de biotecnológicos en el INC que fortalezca el desarrollo técnico-científico y la investigación clínica en la entidad, que apoye el uso de los radiofármacos del instituto y que beneficie a los pacientes y al sistema de atención en salud. Esta propuesta es innovadora dado que todos los bioterapéuticos que se encuentran en el mercado se producen a escala industrial.



Se espera que los interesados propongan un modelo de desarrollo y producción flexible que incluya la estrategia de transferencia de tecnología al INC y el control de calidad del proceso y del producto terminado, además de los mecanismos para superar retos propios de la producción, prescripción, uso, vigilancia y aceptación de los productos bioterapéuticos.

