



Producto 1. Estimación del factor de innovación tecnológica en salud en Colombia

Diciembre de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación.

Son socios del IETS el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Vigilancia y Medicamentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Equipo de trabajo IETS

Hernán Darío Enríquez Sierra. Economista, MSc en Economía.

Erika Vanessa Villamil Patiño. Químico Farmacéutico.

Laura Catalina Prieto Pinto. MD, Especialista en Epidemiología, MSc (c) en Epidemiología Clínica.

Aurelio Mejía Mejía. Economista, MSc en Economía de la Salud.

Edisson Rodríguez. Administrador Público, Especialista en Proyectos, MSc (c) en Economía de las Políticas Públicas.

Egdda Vanegas. Químico Farmacéutico. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc en Diseño y Gestión de Procesos, Phd (c) en Ingeniería.

Álvaro Riascos. Matemático, MSc y PhD en Matemáticas Aplicadas.

Óscar Rodríguez. Economista.

Néstor Correa. Administrador en Salud.

Andrés Camilo López. Tecnólogo en Análisis y Desarrollo en Sistemas de Información.

Agradecimientos

Mabel Moreno. Economista, Especialista en Estadística, MSc en Economía.

Mateo Ceballos. Economista, MSc (c) en Economía de las Políticas Públicas.

Fuentes de financiación

Ministerio de Hacienda y Crédito Público e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio Interadministrativo 8006 de 2016.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este estudio.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Ministerio de Hacienda y Crédito Público y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Hacienda y Crédito Público y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49A # 91 – 91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

subdireccion.etes@iets.org.co

© Ministerio de Hacienda y Crédito Público e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2016.

Tabla de contenido

Introducción	5
I. Metodología para la caracterización de las nuevas aprobaciones de medicamentos en Colombia	7
1. Solicitud de información inicial	7
2. Análisis y clasificación de la información	8
3. Consulta en agencias internacionales	9
4. Identificación de comparadores.....	12
II. Metodología para la estimación econométrica del factor de innovación por medicamentos	20
III. Resultados.....	23
1. Dinámica de las nuevas aprobaciones en Colombia	23
2. Dinámica de precios y cantidades de nuevos medicamentos aprobados y sus comparadores	26
3. Proyecciones de nuevas aprobaciones de medicamentos	30
4. Estimación del gasto en salud de la aprobación de nuevos medicamentos.....	34
Conclusiones	40
Referencias	42
Anexo	48

Introducción

La innovación en nuevos medicamentos, entendida como el desarrollo de nuevos productos o usos de los existentes, es un factor clave para el desarrollo y efectividad de los procedimientos médicos. Si bien la innovación en medicamentos contribuye a mejorar el bienestar físico y mental de la población, trae consigo un desafío importante para la sostenibilidad de los sistemas de salud a nivel mundial donde las mejoras en las tecnologías en salud tienen efectos complejos pero deseables para la sociedad, aún en el marco de la presión que hacen sobre el gasto en salud. Sin embargo, las estrategias de la política pública y la interacción entre los diversos agentes involucrados en los sistemas de salud, no permiten afirmar que siempre se evidencie un incremento en el gasto como consecuencia de la inclusión de nuevas tecnologías (Sorenson et.al, 2013).

En primer lugar, la innovación tecnológica, junto a otros determinantes individuales, económicos, culturales y sociales, han permitido que en promedio las personas tengan una mayor esperanza de vida y mejoren sus condiciones para llevar a cabo actividades cotidianas, lo que simultáneamente genera presiones fiscales adicionales derivadas de la financiación pública de estas nuevas tecnologías y la aparición de enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento.

En segundo lugar, las condiciones de los mercados asociadas al sector farmacéutico, caracterizado por una estructura de la industria con poder monopólico en la explotación de patentes y la comercialización que refleja patrones de oligopolio para algunos eslabones de la cadena de distribución (Econometría, 2005) . Sumado a esto se tiene el hecho de que la lista de medicamentos incluidos en el plan de beneficios se actualiza a velocidades, tiempos y propiedades diferentes a las de las innovaciones en la industria global de medicamentos, trayendo como consecuencia un margen de precios que afecta el gasto por la vía de recobros al SGSS han conducido a un elevado costo de medicamentos que, en muchos casos es asumido por el sistema de salud (Salazar, 2011; Fedesarrollo, 2012)

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este documento es estimar la velocidad a la cual los nuevos medicamentos ingresan al mercado colombiano, respecto a la aprobación en las dos principales agencias reguladoras de referencia internacional (FDA y EMA), y el posible gasto público en salud para la financiación de estos nuevos medicamentos. Esto teniendo en cuenta que dejando todo lo demás constante en lo concerniente a insumos, el cambio tecnológico se puede observar como el cambio en la producción global de medicamentos en el tiempo (McGuire & Serra-Sastre, 2009).

Para ello, se realiza la identificación de los medicamentos nuevos aprobados por INVIMA desde el año 2010 (innovaciones locales) y, mediante un análisis de supervivencia y la dinámica de precios y recobros de los últimos 5 años, se estima el posible gasto público de la financiación de estos nuevos productos. El análisis parte de la hipótesis de que por las características del mercado y la normatividad colombiana, el sistema de salud financia nuevos medicamentos incluso antes de ser incluidos dentro del plan de beneficios en salud mediante el pago de prestaciones excepcionales.

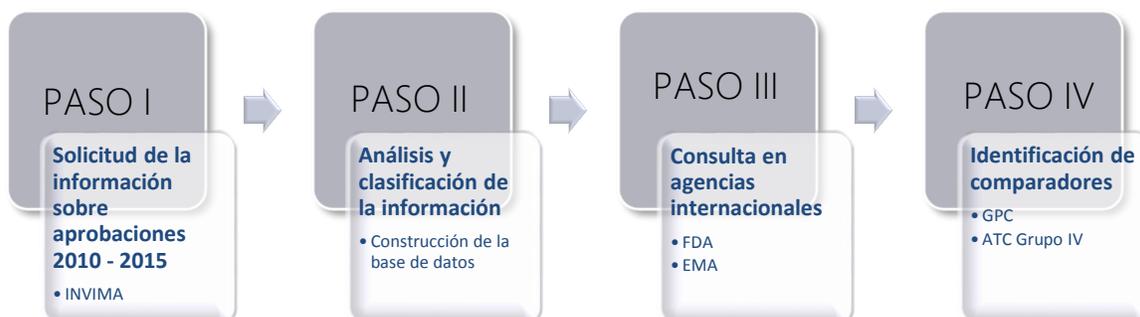
En la siguiente sección se describe la metodología para recopilar la información que permita evaluar la dinámica de precios, cantidades vendidas y recobros de los nuevos

medicamentos aprobados en Colombia. Posteriormente, se describe la metodología para proyectar el número de nuevos medicamentos aprobados en Colombia en los próximos cinco años y la estimación del gasto derivado de la financiación pública de los mismos. Por último se presentan las conclusiones del estudio.

I. Metodología para la caracterización de las nuevas aprobaciones de medicamentos en Colombia

Para estimar la velocidad a la cual los nuevos medicamentos ingresan al mercado colombiano y generar proyecciones del gasto en salud en Colombia para financiar los posibles nuevos medicamentos que ingresarían en los próximos años, fue necesario construir una base de datos con información sobre los medicamentos que obtuvieron su registro sanitario en el INVIMA en los últimos seis años. La metodología empleada para la construcción de la base de datos consistió en 4 pasos, los cuales se ilustran en la Figura 1 y se describen a continuación.

Figura 1. Etapas de la metodología para la recolección y acopio de información



1. Solicitud de información inicial

Teniendo en cuenta que el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) es la autoridad sanitaria competente que expide los permisos de comercialización y vigilancia sanitaria de productos para uso humano en Colombia, se adelantó la gestión para solicitar de forma oficial la información sobre aprobaciones de medicamentos nuevos entre los años 2010 y 2015. Para esta solicitud, se consideró la definición de *Medicamento Nuevo* del Decreto 677 de 1995 “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia” que incluye la siguiente definición:

“Medicamento nuevo. Es aquel cuyo principio activo no ha sido incluido en el Manual de Normas Farmacológicas o aquel que, estando incluido en él corresponda a nuevas asociaciones o dosis fijas, o a nuevas indicaciones, o

nuevas formas farmacéuticas, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, cambios en la vía de administración o en las condiciones de comercialización. Incluye también las sales, ésteres, solvatos u otros derivados no contemplados en los textos reconocidos científicamente en el país.”

La solicitud incluyó las siguientes variables y datos comprendidos entre los años 2010 y 2015:

Variables:

1. Listado de Principios activos no incluidos en el Manual de Normas Farmacológicas, incluyendo productos biológicos.
2. Listado de nuevas asociaciones de medicamentos.
3. Listado de modificación de indicaciones de medicamentos.
4. Listado de medicamentos vitales no disponibles con permisos para importación.
5. Medicamentos que actualmente estén en investigación.

Datos solicitados:

- Año de aprobación del registro INVIMA.
- Principio activo del medicamento nuevo.
- Nombre comercial.
- Expediente.
- Indicaciones.
- Registro sanitario.
- Fecha de expedición del registro sanitario.
- Fecha de vencimiento del registro sanitario.
- Estado del registro sanitario.

2. Análisis y clasificación de la información

Una vez se obtuvo la información del INVIMA, se procedió a clasificar los datos con el fin de organizar los registros dentro de una hoja de cálculo en Excel, para su posterior análisis descriptivo y econométrico.

Con el fin de integrar los medicamentos al sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química - ATC, se consultaron los códigos ATC de cada uno de ellos, lo cual permitió identificar el principio activo y todos sus niveles: 1. Nivel (anatómico), 2. Nivel: Subgrupo terapéutico, 3. Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico, 4. Nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, 5. Nivel: Nombre del principio activo. Cada nivel o categoría se distingue mediante una letra y un número o una serie de letras y números.

Un principio activo puede tener varios códigos ATC, según el órgano o sistema en el que actúan, así como sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Por ejemplo, el medicamento *Levonorgestrel* con código ATC: G03AC03 indica que su uso es como

anticonceptivo hormonal de uso sistémico, mientras que con código ATC: G03AD01 indica que se emplea como anticonceptivo de emergencia.

En la tabla 1 se puede observar un ejemplo del diseño de la base de datos después de la organización y clasificación de la información, además de la inclusión del código ATC en cada registro.

Por otro lado, con el fin de contar con insumos para determinar el tiempo que transcurre entre la aprobación de un medicamento en Colombia y su cobertura dentro del plan de beneficios, se revisaron las resoluciones de actualización integral del plan de beneficios de 2013 (Resolución 5521 de 2013) y 2015 (Resolución 5592 de 2015) y se identificaron los medicamentos nuevos que ingresaron al Plan de Beneficios. Esta información se incluyó en la base de datos en una columna adicional como una variable binaria Si/No.

3. Consulta en agencias internacionales

Como insumo para estimar el tiempo que transcurre entre la aprobación de un medicamento en agencias regulatorias de referencia y su aprobación en INVIMA, se consultó la fecha de aprobación de los medicamentos identificados en el paso 1 en la agencia europea de medicamentos (*European Medicines Agency –EMA–*) y la agencia de medicamentos y alimentos de los estados unidos (*Food and Drug Administration –FDA–*).

Se tuvo en cuenta las diferentes indicaciones de un mismo medicamento y la fecha de aprobación para cada una de ellas se manejó como un dato independiente, pues un mismo medicamento puede estar aprobado para varias indicaciones y estas no necesariamente tienen la misma fecha de aprobación. De esta manera, en la base de datos fueron incluidas tres columnas, una con las indicaciones aprobadas en Colombia, la segunda con la fecha de aprobación del registro en INVIMA y la tercera con la fecha de aprobación para cada indicación en las agencias internacionales. En la tabla 2 se presenta un ejemplo.

Tabla 1. Diseño de la base de datos de medicamentos nuevos

Año	Tipo	N°	Código ATC	Principio activo	Nombre	Expediente	Indicaciones	Registro sanitario	Fecha expedición registro sanitario	Estado registro sanitario	Fecha vencimiento registro sanitario
2010	Medicamento nuevo	1	L02BX02	Degarelix acetato	FIRMAGON®	20007778	Cáncer de próstata avanzado	2014M-0015304	30/09/2014	Vigente	22/10/2019
2010	Asociación nueva	13	R01BA52	Fexofenadina + Pseudoefedrina	RINOLAST D	19984269	Antihistamínico y descongestionante en la rinitis alérgica	2008M-0007946	07/04/2008	Vigente	21/04/2018

Tabla 2. Tabla de aprobación por indicaciones de un medicamento

Medicamento	INVIMA		EMA		FDA	
	Fecha de aprobación	Indicaciones aprobadas	Fecha de aprobación	Indicaciones aprobadas	Fecha de aprobación	Indicaciones aprobadas
Golimumab	03/11/2011	Artritis reumatoide (AR)	10/10/2009	Artritis reumatoide (AR)	24/04/2009	Artritis reumatoide (AR)
	03/11/2011	Artritis psoriásica (AP)	10/10/2009	Artritis psoriásica (AP)	24/04/2009	Artritis psoriásica (AP)
	03/11/2011	Espondilitis anquilosante (EA)	10/10/2009	Espondilitis anquilosante (EA)	24/04/2009	Espondilitis anquilosante (EA)
	-	-	26/07/2013	Colitis ulcerativa (CU).	27/12/2013	Colitis Ulcerativa (CU).

Para cada medicamento o asociación nueva, se consultaron los códigos del sistema de clasificación anatómica, química y terapéutica – ATC, tanto en la base de datos del INVIMA, como en la base de datos del centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC) del Instituto Noruego de Salud Pública. Se verificó a continuación si los medicamentos nuevos contaban con aprobación por parte de agencias reguladoras internacionales, consultando las páginas oficiales de la agencia europea de medicamentos “European Medicines Agency (EMA)” y la agencia de medicamentos y alimentos de los estados unidos “Food and Drug Administration (FDA)”. En caso de no identificar el registro de aprobación de un medicamento en EMA, se llevó a cabo la consulta en la agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) y se incluyó como aprobación en otras agencias europeas. Además de la fecha de aprobación e indicación del medicamento, se extrajo información correspondiente a la aprobación de nuevas indicaciones (se consideró la fecha de aprobación más antigua de las agencias (ver Tabla 3 y 4). Para el número de agencias internacionales con aprobación del medicamento esta variable sólo podía tomar tres valores: 0, 1 y 2.

Tabla 3. Ejemplo para la determinación de los días transcurridos entre la aprobación de un medicamento en INVIMA y las agencias de referencia

ATC	Principio activo	Fecha aprobación registro sanitario INVIMA	Fecha de aprobación registro sanitario EMA	Fecha de aprobación registro sanitario FDA	Días transcurridos para aprobación en INVIMA
L02BX02	Degarelix acetato	30/09/14	17/02/09	24/12/08	2106

Como se puede observar, el registro sanitario del medicamento *Degarelix acetato* fue aprobado primero en la FDA y luego en EMA, por tanto la diferencia en días para el análisis corresponde al periodo entre la fecha 24/12/2008 de FDA y 30/09/2014 de INVIMA (equivalente a 2.106 días).

Tabla 4 . Ejemplo para determinar el número de agencias con aprobación del registro sanitario en estudio

ATC	Principio activo	Fecha aprobación registro sanitario INVIMA	Fecha de aprobación registro sanitario EMA	Fecha de aprobación registro sanitario FDA	Nº agencias con aprobación del registro sanitario
L02BX02	Degarelix acetato	30/09/14	17/02/09	24/12/08	2
C01BG11	Vernakalant	4/11/11	1/09/2010	-	1
V08AB10	lomeprol	12/08/2011	-	-	0

Una vez los datos fueron registrados, se calculó el número de días transcurridos entre la fecha de aprobación en agencias internacionales y la fecha de aprobación del medicamento nuevo en el INVIMA.

Paralelamente, para cada medicamento se consultó su estado de inclusión en el plan de beneficios en salud con cargo a la unidad de pago por capitación, de acuerdo con lo establecido en la resolución 5592 de 2015. Así mismo, se verificó mediante revisión de las circulares 04 de 2013, 05 de 2013, 06 de 2013, 07 de 2013 y 01 de 2014, aquellos medicamentos incluidos en el régimen de control directo con un precio máximo de venta en el territorio nacional, clasificados como medicamentos regulados.

La información para la variable proxy del poder de mercado, se construyó un listado con las principales 20 compañías farmacéuticas en el mundo con base en medidas (con igual peso) de ingreso, ganancias, valor en mercado y activos, de acuerdo con lo reportado en 2015 por la revista Forbes (<http://www.forbes.com/sites/corinnejourney/2016/05/27/2016-global-2000-the-worlds-largest-drug-and-biotech-companies/#6ef803d91d50>).

Los medicamentos definidos en este estudio como comparadores, incluyen, tanto los medicamentos que pertenecen al mismo grupo en el nivel IV del sistema de clasificación anatómica, química y terapéutica - ATC del medicamento nuevo, con aprobación para la indicación correspondiente, así como aquellos con principios activos diferentes, empleados y aprobados como alternativas terapéuticas para la misma indicación.

Para la identificación de los comparadores relevantes de cada medicamento nuevo, se tomó como referencia la metodología empleada por el Ministerio de Salud y Protección Social para la determinación de comparadores administrativos no POS (1, 2). Dicha metodología considera, tanto la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, como la verificación de indicaciones aprobadas por el INVIMA de los medicamentos incluidos en el mismo nivel IV (subgrupo químico) de la clasificación ATC.

Por lo tanto, con base en la información de los medicamentos nuevos y sus indicaciones, se llevó a cabo una búsqueda no sistemática de Guías de Práctica Clínica (GPC), tanto en organismos recopiladores y desarrolladores de guías, como en repositorios de sociedades científicas, con el propósito de identificar las tecnologías recomendadas para la indicación principal del medicamento nuevo, las cuales fueron incluidas como comparadores en la base de datos; en los casos en los que no se identificaron GPC, se realizó la búsqueda de protocolos, documentos técnicos o documentos de revisión.

4. Identificación de comparadores

Para identificar los medicamentos comparadores de todos los medicamentos nuevos se utilizó la misma metodología que usó el Ministerio de Salud y Protección Social para determinar los comparadores administrativos NO POS, los cuales fueron relacionados en la nota externa N° 201433200152233.

Además, dicha metodología incluía la revisión de guías de práctica clínica, nacionales e internacionales con suficiente nivel de evidencia para definir el/los posible(s) comparador(es). Considerando de igual manera, que tengan indicaciones similares en el registro INVIMA y que pertenezcan al mismo nivel IV (subgrupo químico) de la clasificación anatómica, química y terapéutica - ATC.

“...El establecimiento del listado del POS debe obedecer a criterios que respondan a las necesidades del país en función de la epidemiología prevalente y al balance riesgo / beneficio, es decir, que cada fármaco incluido en el listado supera, según esos criterios, a sus comparadores no incluidos. Por tanto no habría razón para procesos de sustitución; sin embargo, ante la imposibilidad evidente de cubrir en el listado todas las necesidades de la población en lo referente a medicamentos, sobre todo en lo individual, es necesaria la inclusión de alternativas terapéuticas, para los casos excepcionales; entendiéndose como alternativas terapéuticas a aquellos productos farmacéuticos (medicamentos) que tienen principios activos diferentes pero que son utilizados para la misma indicación terapéutica o clínica.. En mérito de lo anterior la Comisión Revisora – Sala Especializada de Medicamentos considera que el término “comparador” podría servir con algunas restricciones o limitaciones (referentes a la estructura) para seleccionar las alternativas terapéuticas...”

Fuente: INVIMA, 2016. https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2012/ACTA%20No.%2049%20DE%202012.pdf

Para la conformación del grupo de comparadores de los medicamentos nuevos del estudio, se realizó una búsqueda no sistemática en organismos recopiladores y desarrolladores de Guías de Práctica Clínica, protocolos y documentos técnicos, de las patologías correspondientes a las indicaciones principales del medicamento nuevo, se excluyeron aquellas publicaciones que fueran mayores a cinco años. Las alternativas terapéuticas identificadas fueron incluidas en la base de datos con su correspondiente código ATC.

Paralelamente, se adelantó la búsqueda de aquellos medicamentos que pertenecieran al mismo grupo ATC nivel IV de los medicamentos nuevos, se corroboraba que la indicación fuera igual o similar a la reportada por el INVIMA, de esta manera se incluyeron en la base de datos. La fuente utilizada para ello fue la sugerida por el centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC) del Instituto Noruego de Salud Pública.

Una vez definidos los comparadores, se llevó a cabo la búsqueda y extracción de la misma información identificada para los medicamentos nuevos.

Por último, se consultaron las actas mensuales y boletines oficiales de la FDA y EMA, con el propósito de identificar el número de medicamentos aprobados anualmente por dichas agencias; posteriormente se calculó el número de medicamentos sin registro sanitario expedido por el INVIMA hasta el año 2015, que si presentaban aprobación por agencias internacionales.

A continuación, se presenta la operacionalización de las variables incluidas en el estudio.

Tabla 5. Operacionalización de las variables incluidas en la base de datos de trabajo

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Año	Año de solicitud del registro sanitario del medicamento al INVIMA	Fecha (año) de solicitud	Año	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Tipo	Clasificación según el número de principios activos incluidos en un medicamento	Principio activo único o asociación de dos o más principios activos en un medicamento	Nominal dicotómica - Medicamento nuevo - Asociación nueva	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
ATC INVIMA	Clasificación de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos	Código de clasificación anatómica, química y terapéutica (ATC) del medicamento nuevo registrado en la base de datos del INVIMA	Nominal Código ATC	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
ATC WHOCC	Clasificación de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos	Código de clasificación anatómica, química y terapéutica (ATC) del medicamento nuevo registrado en la base de datos del centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC)	Nominal Código ATC	Centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC) del Instituto Noruego de Salud Pública https://www.whocc.no/
Principio activo	Compuesto o mezcla de compuestos con una acción farmacológica determinada	Principio activo o asociación de principios activos	Nominal Nombre del principio activo(s)	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Nombre	Nombre que el fabricante asigna a un medicamento	Nombre comercial del medicamento	Nominal Nombre comercial del medicamento	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Expediente	Número asignado por el ente regulador INVIMA a la solicitud del registro sanitario de un medicamento	Expediente asignado a la solicitud de registro sanitario	Nominal Expediente	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Indicaciones INVIMA	Patologías o entidades de salud para las cuales se encuentra indicado el uso terapéutico de un medicamento	Indicaciones aprobadas por el INVIMA para el medicamento nuevo	Nominal Indicaciones aprobadas	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Registro sanitario	Documento público expedido por la autoridad sanitaria competente, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar o importar medicamentos	Registro sanitario asignado por el INVIMA al medicamento nuevo.	Nominal Registro sanitario	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Fecha expedición del registro sanitario	Fecha en la cual inicia la vigencia del registro sanitario concedido por el INVIMA.	Fecha de expedición del registro sanitario	Fecha: día/mes/año	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Estado registro sanitario	Clasificación de acuerdo con el estado de vigencia del registro sanitario	Estado de vigencia del registro sanitario otorgado	Nominal dicotómica - Vigente - En trámite de renovación	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial
Fecha vencimiento del registro sanitario	Fecha en la cual culmina la vigencia del registro sanitario concedido por el INVIMA.	Fecha de vencimiento del registro sanitario	Fecha: día/mes/año	Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos (INVIMA), mediante solicitud oficial

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Inclusión POS 2015	Listado de medicamentos incluidos en el Plan de beneficios en salud con cargo a la Unidad de pago por capitación-UPC	Medicamentos nuevos incluidos en el Plan de beneficios en salud con cargo a la UPC hasta el año 2015	Nominal dicotómica - Sí - No	Resolución 5592 de 2015
Regulados	Medicamentos incluidos al Régimen de control directo, para los cuales se fija el precio máximo de venta en el territorio nacional	Medicamentos nuevos regulados	Cuantitativa de razón - Número absoluto	Circulares 04 de 2013, 05 de 2013, 06 de 2013, 07 de 2013 y 01 de 2014
Listado industria	Listado de las primeras 20 empresas farmacéuticas, según medidas de ingreso, ganancias, valor en mercado y activos (todas con igual peso).	Identificación del titular o importador del medicamento nuevo en el listado de las 20 primeras empresas farmacéuticas	Nominal politómica - No se encuentra en el listado (0) - Se encuentra dentro de los primeros diez ítems del listado (1) - Se encuentra dentro de los ítems 11 a 20 del listado (2)	Forbes. 2016 Global 2000: The World's Largest Drug And Biotech Companies.
Fecha de aprobación EMA o Agencia europea	Fecha en la cual inicia la vigencia del registro sanitario concedido por la Agencia europea de medicamentos (EMA) o por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)	Fecha de expedición del registro sanitario	Fecha: día/mes/año	www.ema.europa.eu/ema/ www.aemps.gob.es
Indicaciones EMA o Agencia europea	Patologías o entidades de salud para las cuales se encuentra indicado el uso terapéutico de un	Indicaciones aprobadas por EMA o AEMPS para el medicamento nuevo	Nominal Indicaciones aprobadas	www.ema.europa.eu/ema/ www.aemps.gob.es

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
	medicamento			
Fecha de aprobación de indicación EMA o Agencia europea	Fecha en la cual inicia la vigencia del registro sanitario concedido por la Agencia europea de medicamentos (EMA) o por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) para indicaciones diferentes a la aprobada inicialmente	Fecha de expedición del registro sanitario para la nueva indicación; en caso de no existir una nueva indicación aprobada, corresponderá a la misma fecha de aprobación inicial	Fecha: día/mes/año	www.ema.europa.eu/ema/ www.aemps.gob.es
Fecha de aprobación FDA	Fecha en la cual inicia la vigencia del registro sanitario concedido por la Agencia de alimentos y medicamentos (FDA)	Fecha de expedición del registro sanitario	Fecha: día/mes/año	www.fda.gov
Indicaciones FDA	Patologías o entidades de salud para las cuales se encuentra indicado el uso terapéutico de un medicamento	Indicaciones aprobadas por FDA para el medicamento nuevo	Nominal Indicaciones aprobadas	www.fda.gov
Fecha de aprobación de indicación FDA	Fecha en la cual inicia la vigencia del registro sanitario concedido por la FDA para indicaciones diferentes a la aprobada inicialmente	Fecha de expedición del registro sanitario para la nueva indicación; en caso de no existir una nueva indicación aprobada, corresponderá a la misma fecha de aprobación inicial	Fecha: día/mes/año	www.fda.gov

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
Días transcurridos para aprobación en INVIMA	Diferencia en días entre la fecha de aprobación de un medicamento por EMA o FDA (la más antigua) y la fecha de aprobación por INVIMA	Días transcurridos	Cuantitativa de razón - Número absoluto	N/A
Nº agencias con aprobación del registro sanitario	Medicamentos nuevos con registro sanitario otorgado por el INVIMA y aprobación por otras agencias reguladoras (FDA o EMA)	Medicamentos nuevos con aprobación por otras agencias reguladoras	Nominal politómica - No tiene aprobación en FDA o EMA (0) - Tiene aprobación en FDA o en EMA (1) - Tiene aprobación en FDA y en EMA (2)	N/A
Comparadores	Medicamentos pertenecientes al mismo grupo en el nivel IV del sistema ATC del medicamento nuevo, con aprobación para la indicación correspondiente, y aquellos con principios activos diferentes, empleados y aprobados como alternativas terapéuticas para la misma indicación	Principio activo de los comparadores	Nominal Comparadores	- Guías de práctica clínica y protocolos - Centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC) del Instituto Noruego de Salud Pública www.whocc.no/ - Base de datos del INVIMA www.invima.gov.co
ATC INVIMA comparadores	Clasificación de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos	Código de clasificación anatómica, química y terapéutica (ATC) de los comparadores registrados en la base de datos del INVIMA	Nominal Código ATC	Base de datos del INVIMA www.invima.gov.co

Variable	Definición operacional	Indicador	Escala de medición	Fuente
ATC WHOCC comparadores	Clasificación de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos	Código de clasificación anatómica, química y terapéutica (ATC) de los comparadores registrado en la base de datos del centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC)	Nominal Código ATC	Centro colaborador de la OMS para la metodología estadística de medicamentos (WHOCC) del Instituto Noruego de Salud Pública https://www.whocc.no/
Comparadores regulados	Medicamentos incluidos al Régimen de control directo, para los cuales se fija el precio máximo de venta en el territorio nacional	Número de comparadores regulados	Cuantitativa de razón - Número absoluto	Circulares 04 de 2013, 05 de 2013, 06 de 2013, 07 de 2013 y 01 de 2014
N° de comparadores en el POS	Listado de medicamentos incluidos en el Plan de beneficios en salud con cargo a la Unidad de pago por capitación-UPC	Comparadores incluidos en el Plan de beneficios en salud con cargo a la UPC hasta el año 2015	Cuantitativa de razón - Número absoluto	Resolución 5592 de 2015
N° medicamentos no aprobados	N° de medicamentos sin registro sanitario INVIMA hasta el año 2015, pero con aprobación por las agencias FDA y EMA	Número de medicamentos	Cuantitativa de razón - Número absoluto	FDA, EMA e INVIMA

Fuente: elaboración propia.

II. Metodología para la estimación econométrica del factor de innovación por medicamentos

Por medio de un modelo de duración se pretende estimar por este el periodo medio transcurrido a partir del registro de un medicamento en FDA o EMA (agencias internacionales de referencia) para luego obtener su registro en INVIMA.

La estructura de los modelos de duración requiere de las fechas de inicio y finalización de un evento de interés, que en este caso representan el periodo de tiempo de obtención de registros internacionales y nacional¹. Adicionalmente, se involucra un resultado obtenido del análisis, el cual se incluye de manera binaria (1=resultado esperado; 0= resultado no esperado) (Jones, 2000). En este caso se puede tener como resultado esperado el tiempo transcurrido entre aprobaciones para un grupo de medicamentos.

No es solo el fenómeno de duración lo que interesa, que en este caso es el número de días que en promedio transcurre entre aprobaciones, sino también la probabilidad de que el fenómeno ocurra el siguiente periodo, una vez se ha cumplido dicha duración.

En el esquema de un modelo de duración, cuando se busca estimar la media y varianza condicionales del proceso generador de los datos que se analizan, en función de unas covariadas, es necesario entender que la duración del fenómeno es función de la evolución de estas a lo largo del periodo considerado (Greene, 2012). Sin embargo, para la representación utilizada en el estudio, se asume que esa dinámica se ha presentado una vez generada la observación y no implica un cambio temporal en las covariadas.

Siendo T una variable aleatoria que describe la duración de un evento y t una de sus realizaciones, la función de distribución de la variable es:

$$F(t) = \int_0^t f(s) ds \quad (1)$$

Siendo $f(s)$ la función de densidad de probabilidad evaluada en cada momento s . La probabilidad de que la duración de del periodo de tiempo sea de al menos t viene determinada por la siguiente función de supervivencia.

$$S(t) = 1 - F(t) \quad (2)$$

La probabilidad de que el evento finalice en un intervalo de tiempo corto luego de alcanzar t es

¹ En este caso no se considera la censura en el modelo, puesto que se están analizando únicamente los medicamentos que obtuvieron su registro en el INVIMA.

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{\text{Prob}(t \leq T \leq t + \Delta | T \geq t)}{\Delta} = \lim_{\Delta \rightarrow 0} \frac{F(t+\Delta) - F(t)}{\Delta S(t)} \quad (3)$$

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (4)$$

Conocida como la razón de fallo, la cual indica la tasa a la que se completan las sobrevivencias después de la duración t , teniendo en cuenta que la duración ya alcanzó a t .

La función de supervivencia se puede modelar asumiendo que $\lambda(t)$ no cambia en el tiempo y está gobernada por la siguiente ecuación:

$$\lambda = \frac{-d \ln S(t)}{dt} \quad (5)$$

Que es una ecuación diferencial con solución:

$$S(t) = K \exp^{-\lambda t} \quad (6)$$

Siendo K la constante de integración. Si K toma valor de uno $S(t)$ representa una función de distribución Exponencial con λ como parámetro de ajuste, el cual puede ser estimado con una amplia gama de métodos que van desde una ecuación semilogarítmica, hasta funciones no paramétricas. La medida de interés será por propiedades de la distribución:

$$E[t] = \frac{1}{\lambda} \quad (7)$$

Sin embargo, desde el punto de vista empírico no se tiene regularmente una duración con este tipo de distribución, por lo que es necesario acudir a otras distribuciones no lineales que se obtienen de modelar λ e función del tiempo. La más utilizada en la distribución Weibull de la forma:

$$S(t) = \exp^{-(\lambda t)^p} \quad (8)$$

Con p como parámetro de ajuste de la curva de la distribución. El modelo de regresión que se presenta aquí hace referencia a la distribución de Weibull, el cual es especificado para el individuo i y sobre el que se vinculan covariadas que explican la supervivencia. De esta forma, el modelo se representa como:

$$\lambda_i = \exp^{x_i' \beta} \quad (9)$$

Sn embargo, como λ_i no es observable, el modelo es transformado para observar t (el número de días que transcurre entre aprobaciones):

$$\ln t_i = \sigma w_i + x_i' \beta \quad (10)$$

$$\text{Con } \sigma = \frac{1}{p} \quad (11)$$

Un estimador no paramétrico de la función de sobrevivencia está definido por Kaplan – Meier, el cual asume que cada uno de los periodos de duración observados están organizados de manera ascendente. De estos se pueden obtener sub grupos de duración T_k , para los que se puede obtener una función de sobrevivencia estimada como (Greene, 2012):

$$\hat{\lambda}(T_k) = \frac{h_k}{n_k} \quad (12)$$

Donde h_k se refiere al número de fallos observados en el periodo T_k , mientras que n_k el número de observaciones encontradas hasta el mismo periodo mencionado. En la Tabla 6 se describen las variables finales incluidas en el modelo econométrico.

Tabla 6. Listado de variables del modelo econométrico

Variable	Construcción	Efecto esperado
t_i	Número de días en el que el nuevo medicamento es aprobado en EMA o FDA y es luego aprobado en INVIMA.	Variable dependiente.
No comparadores regulados	Número de medicamentos comparadores del nuevo que se encuentran regulados.	Disminuye la duración de aprobaciones por madurez del segmento del mercado.
No comparadores en el POS	Número de medicamentos comparadores del medicamento nuevo que se encuentran en el POS.	Aumenta la duración del por desinterés del laboratorio en lanzar un medicamento adicional en el país.
Laboratorio Top 10	Dummy que identifica si el laboratorio que solicita aprobación se encuentra dentro de los 10 principales a nivel mundial.	Menor duración de la aprobación por poder de mercado.
Agencias	Dummy que identifica si el medicamento está aprobado en FDA y EMA	Menor duración si está aprobado en las dos agencias.

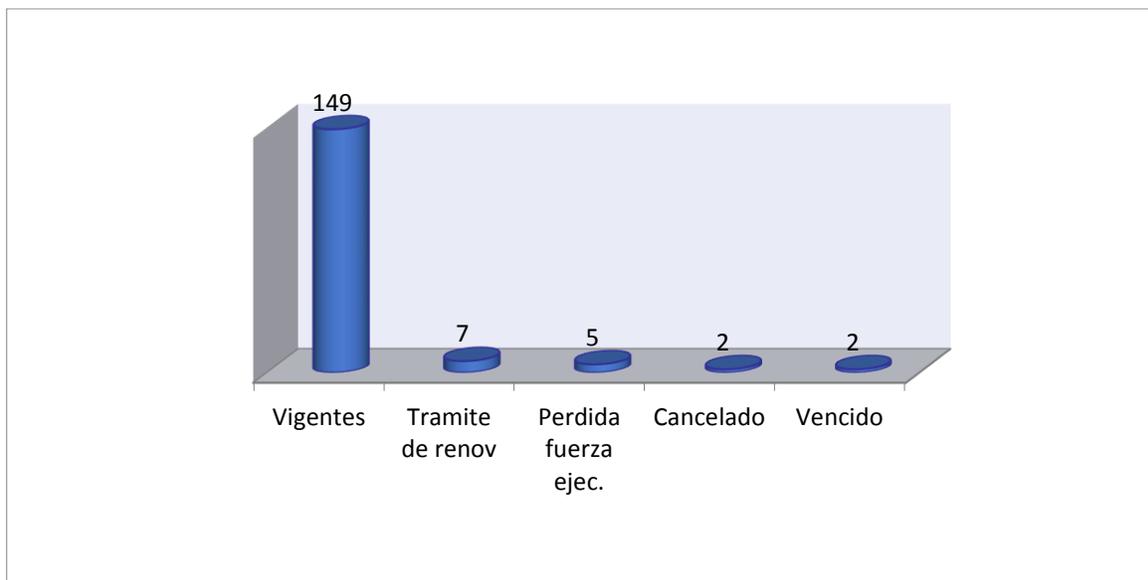
III. Resultados

1. Dinámica de las nuevas aprobaciones en Colombia

En el periodo comprendido entre el año 2010 y el 2015, fueron aprobados 165 medicamentos nuevos en el país, algunos de estos medicamentos fueron cancelados (privación definitiva del registro sanitario por incumplimiento en las normas sanitarias), otros no fueron renovados (solicitud del titular para la renovación del registro sanitario próximo a vencer) , en otros casos los medicamentos perdieron su fuerza de ejecución (desaparición de los fundamentos de hecho para la comercialización del medicamento).

En la siguiente gráfica se puede observar el estado de los registros sanitarios que fueron aprobados en los últimos seis años en Colombia con corte a noviembre de 2016.

Figura 2. Estados de los registros sanitarios de los medicamentos nuevos aprobados en los años 2010 a 2015



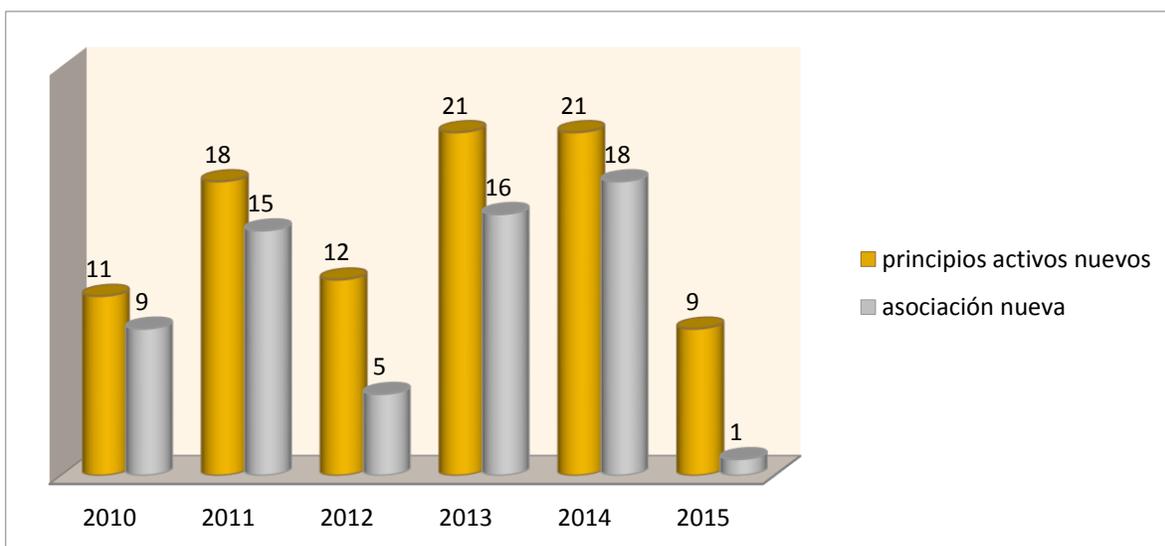
Los medicamentos que fueron incluidos en la base de datos contaban con estados vigentes o en trámite de renovación, pues el interés del estudio no incluía los demás estados. Por lo anterior, de los 165 medicamentos nuevos, fueron excluidos nueve, obteniendo como resultado 156 incluidos en el estudio: 149 con estado *vigente* y 7 en *trámite de renovación*.

En el periodo de análisis se aprobó una mayor cantidad de principios activos nuevos que asociaciones nuevas. Un 80% de los medicamentos nuevos corresponden a medicamentos biológicos con indicaciones para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunes, un 6% corresponde a medicamentos antirretrovirales para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana y el 14% restante corresponde a medicamentos para

el tratamiento de la hipertensión pulmonar, diabetes mellitus, infecciones bacterianas y medios de contraste.

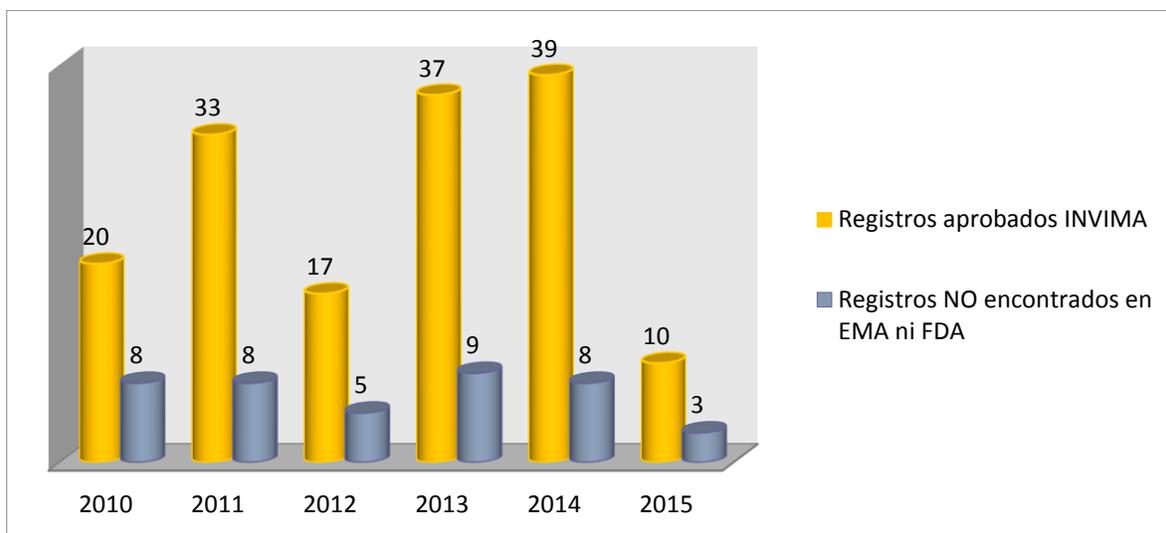
Por otro lado, las asociaciones nuevas, incluyen un 74% en asociaciones para el tratamiento del resfriado y la gripe, un 10% de medicamentos antirretrovirales, un 5% de mezclas de electrolitos para diálisis peritoneal y reposición de líquidos, otro 5% de antihipertensivos y finalmente un 6% de asociaciones para tratamiento anticonceptivos, oftálmicos, EPOC y analgésicos.

Figura 3. Principios activos nuevos vs. asociaciones nuevas



En la Figura 3 se presenta la dinámica de aprobaciones de principios activos nuevos y asociaciones nuevas para el periodo observado. Por otra parte, de los 156 medicamentos nuevos aprobados por el INVIMA, solo se encontró información de aprobación de 115 medicamentos en las páginas oficiales de las agencias EMA y FDA (ver Figura 4).

Figura 4. Medicamentos nuevos aprobados por INVIMA vs medicamentos no encontrados en EMA ni FDA



Se identificaron 443 comparadores de los 115 medicamentos nuevos con información de aprobación. En la Tabla 7 se presentan, discriminando por año, los registros de los 115 medicamentos para los cuales se identificaron comparadores y para los que no.

Tabla 7. Medicamentos nuevos con y sin comparador

Año	N° Medicamentos nuevos	N° Medicamentos nuevos con comparador	N° Medicamentos nuevos sin comparador
2010	12	9	3
2011	25	24	1
2012	12	12	0
2013	28	24	4
2014	31	28	3
2015	7	6	1

2. Dinámica de precios y cantidades de nuevos medicamentos aprobados y sus comparadores

Para el análisis descriptivo del comportamiento de medicamentos en el mercado para el periodo 2010 a 2015 se seleccionaron seis enfermedades a saber: Artritis (artritis reumatoide y artritis psoriásica), cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer de colon, diabetes (inhibidores de la DDP-4, análogos del glucagón - péptido -1 (GLP-1), melitus tipo 2 cuando un solo agente no logra controlar el índice glucémico e inhibidores de la proteína de transporte de la glucosa subtipo 2 (SGLT2)) y VIH. Cada enfermedad representa entonces un grupo de medicamentos los cuales son considerados como comparadores homólogos entre sí.

La anterior selección de condiciones de salud se realizó teniendo en cuenta su impacto, a partir del estudio de carga de enfermedad² y el “Plan de decenal de salud pública 2012-2021”³ ; igualmente, se consideró que los medicamentos representaran diferentes categorías de medicamentos: por su costo, por tipos de formas farmacéuticas y vías de administración, o por temporalidad de uso del medicamento: crónico o de una única aplicación. Cada enfermedad representa entonces un grupo de medicamentos los cuales son considerados como comparadores homólogos o comparadores. Los medicamentos homólogos pertenecen a un mismo nivel ATC y comparten características químicas similares o estructuras biológicas similares; los comparadores comparten acciones farmacológicas similares, no obstante tienen estructuras y características químicas diferentes.

En la tabla 8 se presentan los grupos con los medicamentos seleccionados.

Tabla 8. Grupos de medicamentos por enfermedad.

Artritis reumatoide	Cáncer de colon	Diabetes GLP1
Abatacept	Panitumumab	Liraglutida
Adalimumab	Cetuximab	Exenatida
Certolizumab Pegol	Bevacizumab	Diabetes SGLT2
Etanercept		Empaglifosina
Golimumab	Cáncer de seno	Dapaglifosina
Infliximab	Trastuzumab	Canaglifosina
Rituximab	Pertuzumab	
Tocilizumab	Lapatinib	

² Estimación de la carga de enfermedad para Colombia, 2010 / Rolando Enrique Peñalosa Quintero... [et al.]. -- 1a ed. -- Bogotá : Editorial Pontificia Universidad Javeriana, 2014.

³Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública, PDSP, 2012 – 2021. Marzo 2015. <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>

Artritis psoriásica	Diabetes melitus 2	VIH
Golimumab	Metformina-Linagliptina	Raltegravir
Ustekinumab	Metformina-Glimepirida	Lapinovir-ritonavir
Secukinumab	Metformina_Glibenclamida	tenofovir-emtricitabina
Cáncer de prostata	Metformina-Sitagliptina	Lamibudina-abacavir
Acetato de leuprolida	Metformina-Vidagliptina	Lamibudina-zidovudina
Abiraterona	Metformina-Saxagliptina	Abacavir-lamivudina-zidovudina
triptorelin	Diabetes inhibidores DDP4	Tenofovir
Goserelin	Linagliptina	Lamibudina
	Sitagliptina	Zidovudina
	Vidagliptina	Darunavir
	Saxagliptina	Atzanavir
		Ritonavir

Fuente: elaboración propia

Para el análisis se utilizó la base de datos SISMED en los periodos previamente mencionados utilizando la siguiente metodología para la identificación de precios y cantidades vendidas (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014)

1. Se realiza la búsqueda del correspondiente Código Único de Medicamentos (CUM) para cada uno de los principios activos involucrados en el análisis, en las bases de datos de registros vigentes del listado CUM del INVIMA.
2. Los códigos CUM obtenidos en el paso 1 se buscan en la base de datos SISMED, estableciendo como periodo de extracción enero de 2010 a diciembre del año 2015
3. Se realizan los siguientes filtros para los registros:
 - a. Tipo precio: ventas (VEN).
 - b. Tipo_entidad: laboratorio (LAB). Solo en caso de no encontrar información después de filtrar por LAB, se pueden incluir mayoristas (MAY).
 - c. Canal: institucional (INS).
4. Luego de aplicar estos filtros se estima el promedio ponderado por el número de unidades reportadas, para las columnas "valor mínimo", "valor promedio" y "valor máximo".
5. Las cantidades reportadas por el SISMED son las unidades vendidas por presentación, las cuales se estandarizan a unidades mínimas por presentación y a dosis promedio anuales para cada principio activo.

Por último, se estima el gasto total de cada medicamento el cual es correspondiente al producto del precio promedio ponderado por unidad mínima multiplicado por las cantidades en unidades mínimas vendidas en cada uno de los periodos estudiados. Los cálculos se realizan a precios corrientes y a precios constantes del año 2015 como año base utilizando como fuente del cálculo el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).

A continuación se presentan los resultados generales que arrojo el análisis realizado. Para consultar la información más específica por grupo de enfermedad o algún

medicamento puntual se recomienda consultar el anexo en Excel con el nombre “Análisis descriptivo de medicamentos periodo 2010-2015”.

Como se aprecia en la tabla 9, el 70% de los medicamentos de la muestra tienen un comportamiento en el que una disminución (o aumento) de su precio, las cantidades demandadas del bien aumentan (o disminuyen). De estos, se aprecia que la gran mayoría tuvo una reducción de sus precios de 2010 a 2015. Tan solo lapatinib y las combinaciones laminubina-abacavir y laminubina-zidobudina presentaron un aumento de su precio y por ende una disminución en las unidades vendidas en este periodo de tiempo.

El restante 30 % de los medicamentos presenta un comportamiento contrario, el cual estaría explicado por diferentes factores determinados por las características del mercado. Ya sea por la presencia de monopolios u oligopolios, el aumento del precio de un bien puede estar acompañado de un aumento de las cantidades vendidas de dicho bien ya que el poder de mercado está concentrado y no existen bienes que puedan sustituirlo.

Tabla 9. Variación de precios y cantidades de los medicamentos del periodo 2010 a 2015

Principio Activo	Variación Precio	Variación Cantidad	Principio Activo	Variación Precio	Variación Cantidad
Artritis reumatoide			Diabetes GLP1		
Abatacept	-8,38%	20,17%	Liraglutida**	0,37%	160,70%
Adalimumab	-7,37%	16,95%	Exenatida	-34,93%	135,63%
Certolizumab Pegol	2%	9%	Diabetes inhibidores DDP4		
Etanercept	-19%	15%	Linagliptina**	2,50%	107,33%
Golimumab**	-3,95%	119,06%	Sitagliptina	3,82%	49,72%
Infliximab	-11%	5%	Vidagliptina	-0,24%	106,50%
Rituximab	-38%	58%	Saxagliptina	0,67%	75,61%
Tocilizumab	-7%	20%	Diabetes melitus 2		
Artritis psoriásica			Metformina-Linagliptina**	1,99%	104,47%
Golimumab**	-3,95%	119,06%	Metformina-Glimepirida**	-2,71%	47,83%
Ustekinumab	-2,79%	91,50%	Metformina_Glibenclami da	-14,73%	91,16%
Secukinumab*	Na	Na	Metformina-Sitagliptina	-1,87%	79,45%
Cáncer de próstata			Metformina-Vidagliptina	-0,71%	142,08%
Acetato de leuprolida	-6,44%	35,70%	Metformina-Saxagliptina	0,35%	185,86%
Abiraterona	0,35%	149,57%	VIH		
triptorelin	-8,89%	132,26%	Raltegravir	-4,00%	186,84%
Goserelin	-15,89%	202,01%	Lapinovir-ritonavir	-8,68%	18,90%
Cáncer de colon			tenofovir-emtricitabina	-20,51%	256,86%
Panitumumab**	0,24%	213,60%	Lamibudina-abacavir	44,40%	-16,88%

Cetuximab	-0,78%	10,28%	Lamibudina-zidovudina	1,94%	-29,92%
Bevacizumab	-1,31%	-2,28%	Abacavir-lamivudina-zidovudina	-24,95%	47,76%
Cáncer de seno			Tenofovir	-5,00%	315,37%
Trastuzumab	-9,54%	-14,98%	Lamibudina	-0,87%	-11,19%
Pertuzumab**	0,54%	57,27%	Zidovudina	-21,14%	71,33%
Lapatinib	3,79%	-1,77%	Darunavir	-11,75%	204,04%
			Atzanavir	-21,15%	1,99%
			Ritonavir	11,79%	30,46%

*Secukinumab solo reporta información para el año 2015 por lo que no tiene variación histórica.

** Medicamentos nuevos

Fuente: Elaboración propia

La tabla 9 también permite identificar que los medicamentos de la muestra que entraron a ser parte del plan obligatorio de salud en el periodo de análisis, presentan un aumento en las cantidades vendidas muy superior al resto de sus comparadores, al menos en los casos de artritis, cáncer de colon y cáncer de seno. Puntualmente se puede mencionar el caso de golimumab para tratar la artritis, el cual tuvo un incremento de 119% en las cantidades vendidas incluso cuando la reducción de su precio no es tan alta como la de sus comparadores. Caso similar se presenta con panitumumab y pertuzumab, medicamentos nuevos para cáncer de colon y cáncer de seno respectivamente, con la diferencia que estos incluso con un aumento en su precio, sus cantidades vendidas presentan un crecimiento muy superior a sus comparadores, 213.6% y 57.27% respectivamente.

En la Tabla 10 se puede apreciar el nivel de gasto en medicamentos de la muestra seleccionada por enfermedad a precios constantes de 2015. El gasto total en medicamento pasó de \$272.963 millones de pesos en el año 2010 a \$516.469 millones cinco años después. Lo que implica una tasa media de crecimiento de 11.21%, mucho mayor a la tasa de crecimiento anual del producto interno bruto del país para ese periodo de tiempo (Banco de la Republica).

Tabla 10. Gasto total en medicamentos por enfermedad.

Grupo por enfermedad	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Artritis	\$ 219.310,40	\$ 174.248,12	\$ 230.621,84	\$ 278.810,34	\$ 283.015,89	\$ 290.241,65
Cáncer de próstata	\$ 1.445,79	\$ 15.976,29	\$ 36.732,51	\$ 49.344,52	\$ 58.980,74	\$ 74.440,31
Cáncer de colon	\$ 8.081,96	\$ 16.708,22	\$ 17.830,57	\$ 17.875,42	\$ 20.991,36	\$ 18.803,27
Cáncer de seno	\$ 16.781,40	\$ 4.496,28	\$ 14.208,98	\$ 15.058,96	\$ 12.604,77	\$ 7.950,02
Diabetes	\$ 1.063,62	\$ 3.751,19	\$ 11.368,16	\$ 20.145,11	\$ 35.023,60	\$ 58.450,46
VIH	\$ 26.280,46	\$ 28.180,84	\$ 35.415,81	\$ 40.968,51	\$ 55.120,18	\$ 66.583,48
Total	\$ 272.963,62	\$ 243.360,94	\$ 346.177,88	\$ 422.202,86	\$ 465.736,54	\$ 516.469,19

Precios expresados en millones.

Fuente: Elaboración propia

Por otro lado la tabla 8 nos muestra que la enfermedad de la muestra seleccionada con mayor gasto en medicamentos es artritis representando un 56% para el año 2015. Por otro lado, el comportamiento del gasto muestra que la diabetes y el cáncer de próstata son las enfermedades que presentan una tasa de crecimiento anual más alta dentro del grupo estudiado. Dichas tasas son de 94.8 y 92.8% respectivamente, tal y como se puede observar en el gráfico 1. La única enfermedad que tiene una tasa de crecimiento del gasto negativa es cáncer de seno, esto se puede explicar puesto que aunque la tasa de crecimiento también es negativa comparada con los demás medicamentos, el aumento en las cantidades vendidas no es muy alto.

3. Proyecciones de nuevas aprobaciones de medicamentos

Para la estimación se discrimina la información reportada en la base de datos con el fin ajustarla a la estructura requerida para el ejercicio de duración planteado. En primer lugar, se cuenta con 150 observaciones, ya que si se tiene aprobación para más de una indicación se trata el medicamento como una observación independiente. Para identificación, se modificó el expediente de INVIMA siguiendo las letras del alfabeto para cada indicación sin tener en cuenta un orden específico para esto.

En segundo lugar, se consideraron las observaciones que tuviesen al menos una de las fechas de registro de aprobación en las agencias internacionales FDA y EMA, lo que redujo la muestra a 147 observaciones. Todas las observaciones tienen fecha de aprobación por INVIMA, por lo que no se tiene en cuenta ajuste a la base de datos por este concepto.

Finalmente, se genera una fecha de inicio de observación de cada principio activo, la cual se establece como la fecha de aprobación más antigua entre FDA y EMA. La unidad de tiempo utilizada para la conformación de la base son días calendario. Sin embargo, para facilidad de interpretación de algunas estadísticas se realizará la respectiva conversión a medidas anuales.

De este modelo se preparan las observaciones al estilo de un conjunto de datos que representan sobrevivencia, donde se tiene una fecha de inicio de estudio y una fecha de falla, que en este caso representa la aprobación del medicamento por parte de la agencia nacional.

La estadística descriptiva de los datos se presenta en la tabla 11. La columna días en riesgo representa la suma total de días en los que las observaciones tuvieron entre aprobaciones (tiempo total de sobrevivencia). Para referencia se incluyen en la tabla referencias a días para análisis individual de FDA y EMA.

Tabla 11. Estadísticas tiempo entre aprobación

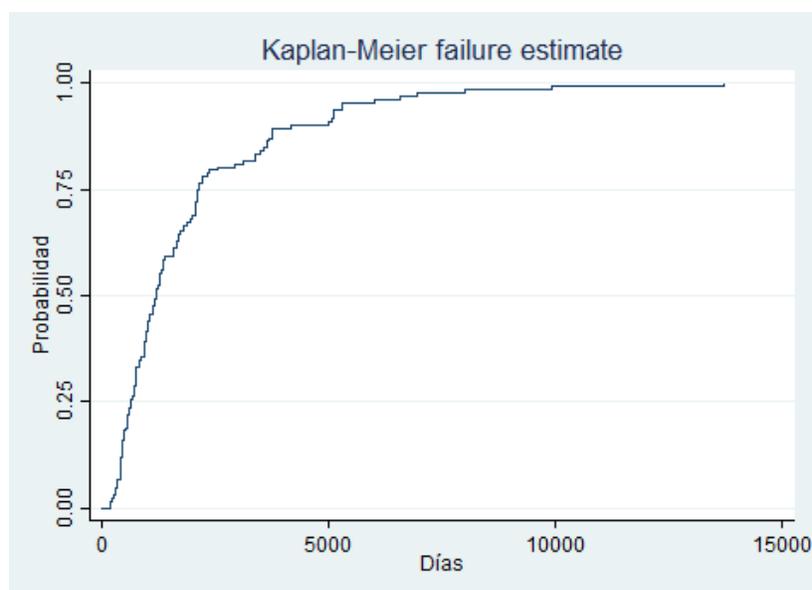
Agencia	Observaciones	Días en riesgo	Promedio	Desviación estándar	Cuartiles		
					25%	50%	75%
EMA y FDA	111	247.634	1.713,739	1.714,83	566	998	2.102
FDA	130	244.354	1.879,646	2.035,261	567	1.115	2.192
EMA	128	233.132	1.821,344	2.019,154	564	1.032	2.102

Para los medicamentos incluidos en la base, se tiene que en promedio pasan 1.954,156 días (5.35 años) para ser aprobados en Colombia, una vez han sido aprobados en alguna de las agencias internacionales utilizadas como referencia. Calculando un intervalo de confianza al 95% de este periodo entre aprobaciones, se tiene que este periodo va de 1590.8 (4.35 años) a 2317.4 días (6.2 años).

El análisis exploratorio del ejercicio se realizó utilizando únicamente los medicamentos aprobados por INVIMA. A este se suma la estimación no paramétrica de Kaplan Meier de la función Hazard, la cual indica la probabilidad de ser aprobado después de un número de días especificado. Por la construcción del método, la función inicia en el mínimo periodo observado entre aprobaciones, es decir 178 días.

La figura 5 muestra los resultados obtenidos con el grupo de medicamentos de análisis. Se puede observar que después de 1.200 días (3,28 años), la probabilidad de que un medicamento o indicación de este sea aprobada por INVIMA es superior al 50%. También, se puede afirmar que después de 2.106 días (5,52 años) un medicamento será aprobado en el país con una probabilidad de ocurrencia igual o superior al 75%.

Figura 5. Hazard function estimada por Kaplan Meier



Como indican los resultados de duración de aprobaciones por parte de INVIMA a los nuevos medicamentos, se considera que 5 años es el periodo de referencia para la aprobación de un medicamento. Sin embargo, como se tienen medicamentos aprobados en menor o mayor tiempo se calcula la tasa de incidencia de aprobaciones, entendida como la proporción de medicamentos aprobados en relación al número de días que estuvieron expuestos (periodo entre aprobaciones).

Por esta razón, se divide la duración de la muestra en seis periodos y se calculan las tasas por cada uno de ellos. La interpretación de la tasa se representa como la fracción de medicamentos aprobados teniendo en cuenta el número de días que llevan entre aprobaciones todos los medicamentos aún no aprobados. En la medida en que se van aprobando, los días en riesgo disminuyen para el total de los medicamentos que aún no se han aprobado, por lo que se esperan proporciones más altas hacia adelante.

La tabla 12 muestra los resultados de las proporciones estimadas sobre la función hazard estimada por el método Kaplan Meier, ya mencionada. Se puede observar que, de los medicamentos aprobados en agencias internacionales en un año, menos de uno se aprobaría en Colombia el mismo año. De igual modo, para el año 1 se aprobarían aproximadamente 3 medicamentos que se encuentran aprobados por las agencias en ese año o en periodos anteriores. Este mismo resultado se observa para el año 3. Las proporciones bajan para los años cuarto y quinto situándose al final de este último en 0.1812 medicamentos aprobados teniendo en cuenta el periodo de exposición de los demás medicamentos no aprobados.

La tabla 12 también presenta los intervalos de confianza de las proporciones al 95% de probabilidad. Como se puede observar, los signos de cada cota del intervalo son los mismos para cada año, lo que permite concluir que las proporciones estimadas son significativas.

Tabla 12. Fracción de medicamentos aprobados por corte

Año	Tasa (Proporción estimada medicamentos aprobados en el corte)	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
0	0,077	0,043	0,1399
1	0,3398	0,2472	0,4669
2	0,2497	0,1628	0,383
3	0,2777	0,175	0,4407
4	0,1703	0,0886	0,3272
5	0.1585	0,1194	0,2103

Nota: Por construcción, la suma de las proporciones NO es igual a la unidad.

Siguiendo el proceso de estimación descrito en la sección anterior, se procede a estimar un modelo exponencial para el tiempo entre aprobaciones⁴. Los resultados se presentan en la tabla 13 como la variación del modelo en la que la variable dependiente es el logaritmo del tiempo transcurrido entre aprobaciones, esto para facilitar la interpretación de los resultados.

Tabla 13. Resultados duración modelo exponencial

Dependiente: <i>lnt</i>	Coeficientes	Errores robustos
No comparadores Regulados	-0,2521***	0,0693
No comparadores en POS	0,0954**	0.0405
Laboratorio Top 10	-0,2696	0,1892
Registro ambas agencias	-0,427*	0,2191
Constante	7,934*	0,2043
Wald chi2	23.65***	
Obs	146	
T en riesgo	282,147	
AIC	420,9225	

Significancias: * **1%, ** 5%; *10%

La tabla muestra que las variables consideradas son significativas con excepción de la dummy relacionada con el ranking del laboratorio. En el caso del registro en ambas agencias al 10% de significancia, mientras que para la variable Número de comparadores en el POS es del 5% y en el de Número de comparadores regulados es del 1%.

Siguiendo la ecuación 6 y teniendo en cuenta que se está estimando el logaritmo del tiempo en la función Hazard, se tiene que los signos de los coeficientes confirman los resultados esperados con respecto a la duración entre aprobaciones para el caso de la aprobación por parte de ambas agencias internacionales, en este caso menor tiempo para ser aprobado.

En la tabla 14 se presentan las predicciones de la duración entre aprobaciones según los casos que se pueden obtener por la combinación de valores de las variables del modelo.

⁴ Se realiza la prueba con un modelo tipo Weibull pero el coeficiente de curvatura p es cercano a la unidad, indicando que el modelo exponencial es una buena aproximación al fenómeno. Ver ecuación 8.

Tabla 14. Estimación duración periodo entre aprobaciones modelo exponencial

Comparadores	Aprobado en FDA y EMA	
	No	Si
0	1842,82	1134,21
1	1926,97	1120,32
2	1498,59	1086,14
3	1886,77	1278,83
4	1147,96	1043,28
5	2134,43	925,85
6	1840,73	1266,14
7	2063,38	1119,95
8		1408,12
9		1471,25
10		1077,99
11	1787,17	924,97
12		1267,01
13	2202,06	1207,10
14	2202,06	1371,57

Se observa que independiente del número de comparadores, siempre dura más el periodo entre aprobaciones cuando el medicamento no ha sido aprobado por una de las agencias internacionales o no ha sido aprobado por estas. Para el número de comparadores que permite hacer comparaciones, se puede concluir que en general la duración cuando no se está aprobado por ambas agencias es dos veces la que se estima cuando se tiene el caso contrario.

En el caso del número de medicamentos comparadores de aquellos nuevos en el análisis, se tiene que en la medida en que aumente el número de variedades del grupo de comparadores, habrá una menor duración para aprobación por parte del INVIMA. Este resultado es independiente de si el medicamento está o no aprobado en ambas agencias de referencia.

4. Estimación del gasto en salud de la aprobación de nuevos medicamentos

Para evaluar el efecto de la aprobación de nuevos medicamentos se acude a la información de la base de recobros junto con la base de nuevos medicamentos aprobados en INVIMA, construida para este documento. A partir de esta información se logra obtener dos tipos de periodos de análisis. En primer lugar, se tiene la fecha de en la que cada uno de los medicamentos fue aprobado en Colombia. En segundo lugar, se cuenta con la fecha de servicio, cantidad de servicios y cantidad de medicamentos nuevos que fueron recobrados el año de aprobación o en periodos anteriores o posteriores.

La tabla 15 muestra el resumen del valor recobrado por los medicamentos nuevos utilizados en el análisis en los años 2012 y 2013. Se tiene que para el año 2012 el valor total recobrado al sistema por concepto de medicamentos nuevos fue alrededor de 2096 millones de pesos, de los cuales el 99.7% corresponde a medicamentos aprobados desde 2010 hasta ese año.

Tabla 15. Información medicamentos nuevos recobrados en 2012 y 2013

Año aprobación	2012			2013			Total medicamentos	Total servicios	Total Recobro*
	Cantidad medicamentos	Número de servicios	Valor Recobrado*	Cantidad medicamentos	Número de servicios	Valor Recobrado*			
2010	66	64	\$ 1,978.17	192	191	\$4,948.07	258	255	\$6,926.24
2011	443	435	\$24.75	234	232	\$183.63	677	667	\$208.37
2012	1453	1433	\$87.23	440	437	\$29.93	1893	1870	\$117.16
2013	115	112	\$6.15	123	113	\$6.06	238	225	\$12.21
Total general	2077	2044	\$2,096.29	989	973	\$5,167.69	3066	3017	\$7,263.98

*Cifras en millones de pesos corrientes

Fuente: Elaboración propia con información de base de recobros

Por su parte, el mayor peso en el valor de los recobros hace referencia a medicamentos aprobados en 2010. Esto se observa al calcular la proporción en cada año de análisis de recobros, que para 2012 representa el 94.4% y el 95.7% en 2013. Este comportamiento se debe al valor pagado por el medicamento Elaprased, que ascendió en 2012 a 1900 millones de pesos (63 millones por presentación) y pasó a 3028 millones de pesos en 2013 (59 millones por presentación). Este comportamiento supone un crecimiento del 59.4% del valor recobrado, el cual se explica principalmente por un aumento en el número de servicios del orden de 82.1% (pasó de 28 a 51 servicios). Para 2013 también se presenta el medicamento Naglazyme® con el 31.8% de los recobros del año (56.2 millones por presentación).

En relación al total de servicios solicitados para recobro, entendidos como el número de personas relacionadas al medicamento, se tiene que el mayor número de estos por año de aprobación se presenta en 2012, el cual suma 1870. Este comportamiento se debe principalmente al medicamento Concor® 5mg tabletas lacadas, para el que se tiene un total de 432 servicios (22.8% del total observado) para los años 2012 y 2013. Sin embargo, el valor recobrado es más bajo al de los medicamentos descritos arriba, el cual fue de 30.8 millones de pesos en 2012 y 9.5 millones en 2013.

Para la proyección del gasto en salud correspondiente a los años 2016 a 2020. Para ello se siguen los siguientes pasos:

1. Utilizando los resultados de la tabla 12, se calcula el número de medicamentos que se pueden aprobar por parte de INVIMA en el periodo de la proyección.
2. Se construye una ecuación de proyección que relacione el gasto entendido como los recobros al sistema con el número de medicamentos nuevos.
3. Se calcula el Gasto de los nuevos medicamentos proyectado hasta 2020.

Para el primer numeral, se acude a la información de FDA sobre los medicamentos que no estaban aprobados (en estudio). Se consulta información de 2010 a 2015, dando un total de 128 variedades. Sin embargo, para el ejercicio solo se tienen en cuenta 121 medicamentos que se pueden incluir en cada año de evaluación y que se van a aprobar antes de cinco años. Este número es distribuido tomando las tasas por año de la tabla 12 y multiplicándolas por el número de medicamentos aprobados en ese año. Se asume que el número de medicamentos aprobados en FDA para los años 2016 a 2020 corresponde al promedio de los cinco años anteriores a cada posición. La tabla 16 muestra el total de medicamentos susceptibles de aprobación para los años de la proyección.

Tabla 16. Proyección de nuevos medicamentos aprobados por INVIMA

		Proyección aprobados INVIMA				
		2016	2017	2018	2019	2020
Año de aprobación en FDA	2011	1				
	2012	9	2			
	2013	3	4	1		
	2014	9	8	12	3	
	2015	6	11	9	13	3
	2016	4	4	7	6	8
	2017		4	5	8	7
	2018			4	5	8
	2019				5	5
	2020					5
	Total	33	34	38	39	35

La forma de interpretar la tabla indica que, por ejemplo, del total de medicamentos en estudio en FDA en el año 2012, se espera que nueve de ellos sean aprobados por INVIMA en 2016.

Para el segundo paso de la proyección se construye la siguiente ecuación de proyección:

$$GS_{T+1} = GS_T + b_{T+1}NM_{T+1} \quad (12)$$

Donde GS_{T+1} es el gasto en salud, NM el número de medicamentos proyectados en la tabla 16. Finalmente, b_T es el coeficiente de ajuste de la ecuación, el cual se obtiene de la siguiente manera:

$$b_{T+1} = \frac{GS_T - GS_{T-1}}{NM_T - NM_{T-1}} \quad (13)$$

Para el periodo de referencia de la proyección se utiliza el año 2015, para el que se tiene el Número de medicamentos aprobados por INVIMA. Sin embargo, al no contar con el valor recobrado se proyecta también este año utilizando la información de recobros que se encuentra en la tabla 15.

La tabla 17 resume los resultados de la proyección, para completar el desarrollo metodológico.

Tabla 17. Proyección del gasto en salud por la entrada de nuevos medicamentos

	2016	2017	2018	2019	2020
Número medicamentos	33	34	38	39	35
b_T	-16,49	123,22	-486,07	1.116,58	-21.944,5
Gasto proyectado*	16.870,2	16.328,2	20.515,1	2.177,1	45.235,8

* Cifras en millones de pesos

Se puede observar que el gasto proyectado sigue una trayectoria ascendente y pronunciada en términos de niveles, ya que para 2016 se tiene un valor de 16.870,2 millones de pesos en recobros y pasa en 2020 a 45.235,8 millones de pesos.

Conclusiones

Establecer el monto de recursos que deben ser asignados al sector salud es una preocupación fundamental de los gobiernos. La tendencia creciente en las necesidades de la población y el gasto destinado a la atención de las mismas hace que los gobiernos estén permanentemente en la búsqueda de alternativas para estimar correctamente los costos e inversiones en salud así como alternativas para mitigar su incontrolable aumento y hacer un manejo eficiente de los mismos.

Sub-financiar el sector puede llevar a consecuencias adversas en la salud de la población que pueden a mediano y largo plazo redundar en un menor desarrollo económico o en la necesidad de una mayor inversión para manejar la discapacidad. Así mismo asignar más recursos de los necesarios al sector puede fomentar la ineficiencia y la búsqueda de rentas por parte de los actores involucrados en las mismas.

Por lo anterior, contar con una metodología robusta para hacer el cálculo del presupuesto del sector y que permita conocer la dinámica del mismo en el corto y mediano plazo, es un asunto relevante técnicamente para garantizar un equilibrio en la asignación de recursos, que promueva la eficiencia, la calidad y los resultados en salud deseados por el país. De acuerdo con las conclusiones de los estudios realizados en 2015 entre el Ministerio de Hacienda y el IETS, se recomendó simular explícitamente el efecto del recambio tecnológico en el modelo de UPC, el cual se basa únicamente en variables demográficas y geográficas y que por lo tanto es susceptible de incorporar otros factores que mejoren la precisión en las estimaciones. Adicionalmente, en dicha investigación también se recomendó conocer cuál ha sido el efecto en el gasto de la oferta de nuevas tecnologías y progresos médicos en el país, lo cual generaría insumos para realizar una definición presupuestal más inteligente.

En respuesta a estos hallazgos previos, en esta investigación se evaluó uno de los factores que influye en el gasto en salud en Colombia y que corresponde al comportamiento de los nuevos medicamentos disponibles en el mercado colombiano. Según los resultados, entre 2010 y 2015, el INVIMA aprobó 156 nuevos medicamentos, de los cuales 115 habían sido aprobados previamente en EMA o FDA. En promedio, se encontró que transcurren 5 años para que un medicamento sea aprobado en Colombia, posterior a su aprobación en alguna de estas dos agencias de referencia. Teniendo en cuenta las estimaciones del modelo y los valores pagados vía recobros, se proyecta un gasto equivalente a 16.870 millones de pesos para 2016 (exclusivamente para nuevas tecnologías que ingresan al mercado) en recobros que ascendería en 2020 a 45.235 millones de pesos. Estas cifras pudieran servir de orientación para establecer un valor por afiliado, que pudiera incluirse en el cálculo de la UPC, para cubrir el gasto esperado por concepto de nuevas tecnologías que ingresan al país.

En este estudio, sólo se consideró la dinámica de nuevos medicamentos, la cual es un componente de la innovación total en salud, pues no considera otras innovaciones como nuevos dispositivos, procedimientos y formas de organización y prestación, cuyo análisis empírico se dificulta debido a la ausencia de codificaciones internacionales homólogas que permitan su trazabilidad. Sin embargo, considerando que el mayor porcentaje del total de recobros corresponde a medicamentos, los resultados de esta investigación reflejan el mayor porcentaje del gasto para la financiación de nuevas tecnologías que no se

incorporen en el plan de beneficios en salud en la marco de la implementación de la Ley Estatutaria en Salud y que puede servir de referente al Ministerio de Hacienda para proyecciones presupuestales y como insumo para las discusiones de la Comisión Asesora de Beneficios, Costos, Tarifas y Condiciones de Operación del Aseguramiento.

Referencias

Agencia De Evaluación De Tecnologías Sanitarias De Andalucía (AETSA). Fidaxomicina en el tratamiento de la infección por Clostridium difficile. 2013.

Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, Jasmi FA, Al-Thihli K, Al-Jishi E, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region. Therapeutics and clinical risk management. 2016;12:479-87. PubMed PMID: 27099506. Pubmed Central PMCID: 4820220.

Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento crónico funcional en población adulta. 2015.

Bravo JJM. Actualización Del Tratamiento De La Hiperglucemia En La Diabetes Tipo 2. Aportaciones de los SGLT-2 y nuevos fármacos en investigación. . Semergen. 2014;40(Supl 2):34-40.

Cardozo C, Mensa J. Manejo de la candidiasis invasiva en el paciente no neutropénico. Rev Esp Quimioter 2015;28(Suppl. 1):34-7.

Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horblyuk R, et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(8):e0160064. PubMed PMID: 27487187. Pubmed Central PMCID: 4972314.

Comparadores administrativos Fase II. 20 de Enero de 2015. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/COMPARADORES_ADministrativos_FASE2_EPS.pdf.

Cortés L, Bernal V. Capítulo 12. Esófago. Esofagitis_infecciosas. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge, Huesca.

Couce M, Balcell S, Grinberg D, Rodés M, Vilaseca M. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de homocistinuria.

Cox TM. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. Biologics : targets & therapy. 2010 Dec 06;4:299-313. PubMed PMID: 21209725. Pubmed Central PMCID: 3010821.

Econometría S.A. 2005. Estudio de la política de precios de medicamentos en Colombia. Informe final de consultoría. Disponible en http://www.med-informatica.net/FMC_CMCB/Circular04de2006/EstudioPoliticaPreciosMedicamentos2005Econometria_20100504_121211.pdf

European Medicines Agency – EMA. Search for medicines <http://www.ema.europa.eu/ema/>

Fedesarrollo. 2012. La sostenibilidad financiera del sistema de salud colombiano: dinámica del gasto y principales retos de cara al futuro. Bogotá.

Felip HDGyJF. Hemostáticos tópicos en cirugía: entre la ciencia y el marketing. CIR ESP. 2009;85(Supl 1):23-8.

Food and Drug Administration – FDA. FDA Approved Drug Products. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

Galie N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European heart journal. 2016 Jan 01;37(1):67-119. PubMed PMID: 26320113.

Generalitat de Catalunya. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Guia de pràctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Barcelona, noviembre 2012.

Grabowski GA, Golemb M, Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. Molecular genetics and metabolism. 2014 May;112(1):1-8. PubMed PMID: 24630271.

Greene W. Econometric analysis. Prentice Hall. 7th edition. 2012.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2011/6.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

Guías De Práctica Clínica En Artritis Idiopática Juvenil en Argentina. 2011.

Haberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. European journal of pediatrics. 2011 Jan;170(1):21-34. PubMed PMID: 21165747.

Hospital Ramón y Cajal. Comisión de Farmacia y Terapéutica. Informe Técnico para la Evaluación de los Medicamentos. Fibrinógeno Humano/Trombina Humana.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Consulta registros sanitarios http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014 Feb 05;311(5):507-20. PubMed PMID: 24352797.

Jiménez S, Ramos E. Tratamiento de los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS). Med Clin (Barc). 2011;136(Supl 1):29-33.

Jones A. Health Econometrics. En: Handbook of health economics. . A Culyer, J Newhouse Eds. 2000;Vol 1A, Cap 6:265 – 347.

Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis care & research. 2012 Oct;64(10):1431-46. PubMed PMID: 23024028. Pubmed Central PMCID: 3683400.

Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis care & research*. 2012 Oct;64(10):1447-61. PubMed PMID: 23024029. Pubmed Central PMCID: 3662546.

Malbrán A, Fernández D, Menéndez A. Angioedema Hereditario Guia De Tratamiento. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2012;72:119-23.

Marcos RJ, Martí AT, Cardenal FA, Lerma FÁ, Gaité FB. Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):471-85.

McGuire, A; V Serra-Sastre. (2009). What do we know about the role of health technology in driving health care expenditure growth? En: *The economics of new health technologies: incentives, organization, and financing*. Costa-Font J, C Courbage & A McGuire Eds. Ch 1, pp 3 – 18. Oxford University Press. New York.

Mello-Sampayo F, Sousa-Vale S. Financing Health care expenditure in the OECD countries: Evidence from a heterogeneous, cross sectionally dependent panel. . 2009.

Merino MN, Martí AA, Cruz OAdl, García MG. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):548–67.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Junio de 2013.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis idiopática juvenil – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. 2014.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Noviembre de 2014.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Junio de 2014.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. 2016.

Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud – COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Diciembre de 2014.

Ministerio de Salud y Protección Social - Fondo de Población de las Naciones Unidas -UNFPA. Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos– Colombia. Diciembre de 2014.

Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica - IETS. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica (adopción) – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Mayo de 2016.

Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica - IETS. Guía de práctica clínica (GPC) para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C – Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Abril de 2016.

Ministerio De Salud Y Protección Social, Insituto De Evaluación Tecnológica En Salud. Protocolo Clínico Para Tratamiento Con Profilaxis De Personas Con Hemofilia A Severa Sin Inhibidores. 2015.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance Published: 5 June 2015. nice.org.uk/guidance/ta342.

National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Technology appraisal guidance Published: 26 August 2015. nice.org.uk/guidance/ta352.

Navarro Merino M, Andres Martin A, Asensio de la Cruz O, Garcia Garcia ML, Linan Cortes S, Villa Asensi JR, et al. [Diagnosis and treatment guidelines for difficult-to-control asthma in children]. *Anales de pediatria*. 2009 Dec;71(6):548-67. PubMed PMID: 19864193. Guia de diagnostico y tratamiento del asma de control dificil en el nino.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Colon Cancer. Version 2. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 2. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate Cancer. Version 3. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer Version 2. 2017 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 2. 2017 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 1. 2017 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma Version 3. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma Version 2. 2017 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Hodgkin's Lymphoma Version 3. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma Version 3. 2016 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bone Cancer Version 2. 2017 NCCN.org. 2016.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Basal Cell Skin Cancer. Version 1. 2017 NCCN.org. October 2016.

Nota externa N° 201433200152233 de 2014. Adopción del Anexo Técnico de Comparadores Administrativos para medicamentos no incluidos en el Plan de Beneficios.

Ortiz PDS, Arroyo RA, Ramón MA. Trastornos del potasio. 2016.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [Noviembre 2016].

Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. PubMed PMID: 26205393.

Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015;26((Supplement 5)):69–77.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. PubMed PMID: 27206819.

Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE. Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med* 2011;155:179-91.

Quintano J, Ginel L, Entrenas I, Polo J. Combinación a dosis fija de fluticasona propionato/formoterol fumarato para el tratamiento del asma: una revisión de la farmacología, eficacia y tolerabilidad *Semergen*. 2016;42(Supl 1):2-9.

Reunión Conjunta SAH, SAI. Guías de recomendaciones 2011 Prevención de Infecciones en Pacientes Receptores de Trasplante de Células Hematopoyéticas. *HEMATOLOGIA*. 2010;15(3):157-206.

Salazar, N. 2011. El régimen de seguridad social en salud: problemas financieros, medidas adoptadas y retos para el futuro próximo. Ministerio de Hacienda y Crédito Público. *Notas fiscales No 6*.

Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes JJ, Ortiz B, et al. Angioedema hereditario en Medellín, Colombia: evaluación clínica y de la calidad de vida. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2015;35(3):1-9.

Sanchez MD, Cuervo J, Rave D, Clemen G, Yepes-Nunez JJ, Ortiz-Reyes B, et al. [Hereditary angioedema in Medellin (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2015 Jul-Sep;35(3):419-28. PubMed PMID: 26849703. Angioedema hereditario en Medellin, Colombia: evaluacion clinica y de la calidad de vida.

Serrano CC, Moreno CM, Sánchez CA. Guidelines for Severe Uncontrolled Asthma. *Arch Bronconeumol* 2015;51(5):235–46.

Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*

Sociedad Española de Nefrología. *Guías de Práctica Clínica en Diálisis Peritoneal*. 2005.

Sociedad Española de Reumatología. Grupo de trabajo ESPOGUIA. *Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica*. [[monografía en internet]]. Madrid: Sociedad Española de Reumatología. 2015.

Sorenson C, MDrummond, K Beenan. (2013). Medical technology as a key driver of raising health expenditure: disentangling the relationship. *Clinicoeconomicas and outcomes research* (5) 223 – 234.

Tayar JH L-OM, Suarez-Almazor ME. The Cochrane Collaboration. Febuxostat for treating chronic gout (Review). *The Cochrane Library*. 2012 (11).

Torresa A, Menéndez R. Neumonía que no responde y neumonía progresiva. *Arch Bronconeumol* 2004;40(Supl 3):36-42.

Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005 Feb;20(2):431-3. PubMed PMID: 15673692.

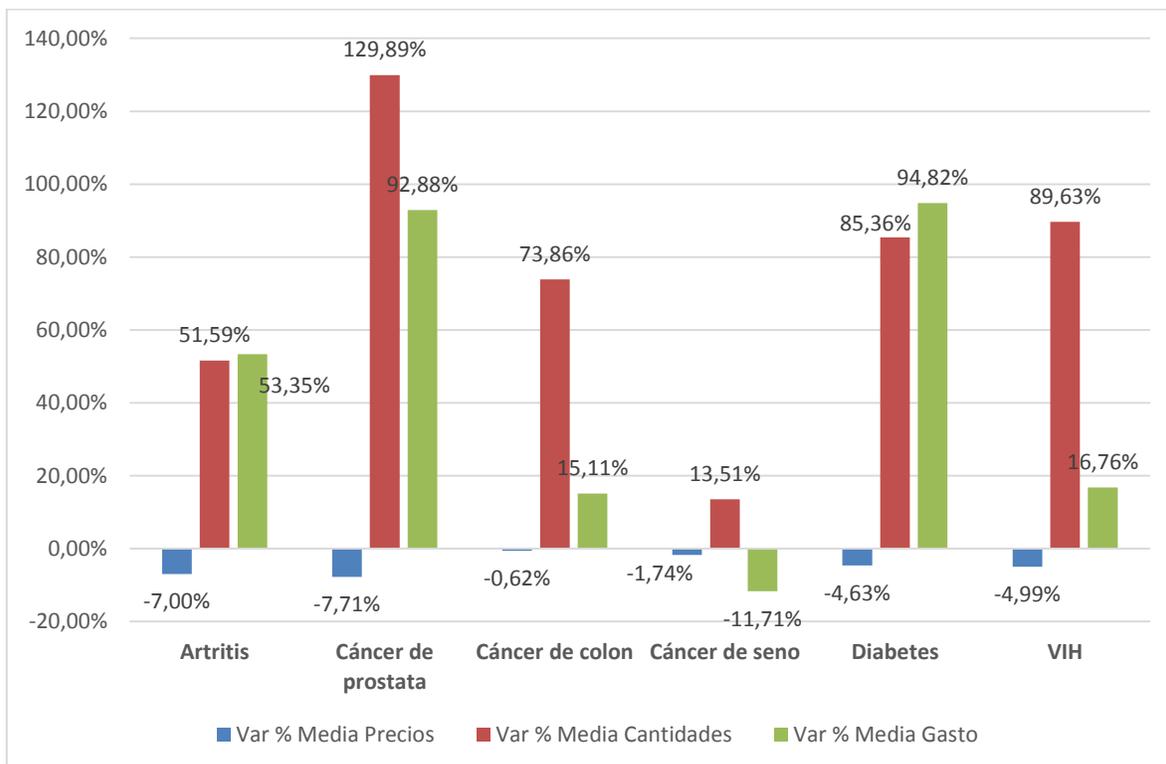
Wagstaff AJ. Plerixafor In Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma. *Drugs* 2009;69(3):319-26.

Willemé P; M Dumont (2014). Machines that go “ping”: Medical technology and health expenditures in oecd countries. *Health economics* 24(8), 1027-1041.

Yagüe J. Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). *Med Clin (Barc)*. 2011;136(Supl 1):1-2.

Anexo

Grafico A1. Tasa de crecimiento anual de precios, cantidades y gasto por enfermedad. 2010-2015



Fuente: elaboración propia