

1501/1264

CATALOGADO



Departamento de Doctorado
Facultad de Ciencias Económicas - UBA

Análisis económico y financiero de la implementación de una metodología alternativa en la evaluación de medicamentos genéricos

Directora: Prof. Emérita Dra. María Teresa Casparri

Tesista: María José Bianco

VERSIÓN FINAL

dep. M. 4321
B3
Tesis
2015

8 de junio de 2015

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS ECONOMICAS
Profesor Emérito Dr. ALFREDO L. PALACIOS

Índice de Contenidos

| | |
|--------------------------|----------|
| Introducción..... | 4 |
|--------------------------|----------|

Capítulo I: Dinámica de la industria farmacéutica

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 12 |
| 1.1 - Industria farmacéutica global..... | 14 |
| 1.1.1 Caracterización general del sector..... | 14 |
| i) Evolución y distribución global..... | 16 |
| ii) Investigación y desarrollo. Laboratorios..... | 18 |
| 1.1.2 Mercado latinoamericano..... | 22 |
| 1.1.3 Legislación y regulación de medicamentos..... | 24 |
| 1.2 - Industria farmacéutica en Argentina..... | 27 |
| 1.2.1 Análisis del mercado local..... | 27 |
| 1.2.2 1990-2002: La convertibilidad..... | 32 |
| i) Contexto social, histórico, político y económico..... | 33 |
| ii) Laboratorios y estrategias..... | 38 |
| iii) Crisis y cambio en el marco regulatorio..... | 46 |
| 1.2.3 2002-Presente: La post-convertibilidad..... | 51 |
| i) Contexto social, histórico, político y económico..... | 53 |
| ii) Cadena de valor y actividad del sector..... | 55 |
| iii) Comercio regional e internacional..... | 68 |
| iv) Mercado de trabajo..... | 75 |
| v) Innovación, I+D y patentes..... | 77 |
| 1.2.4 Producción pública de medicamentos..... | 80 |
| 1.3 – Conclusiones del capítulo..... | 84 |

Capítulo II: Farmacoeconomía y bioequivalencia

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 87 |
| 2.1 – Fundamentos de la evaluación económica..... | 89 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 2.1.1 | Diseño del estudio | 92 |
| 2.1.2 | Tipos de evaluaciones económicas..... | 93 |
| 2.1.3. | Medición de efectos..... | 98 |
| 2.1.4 | Análisis de sensibilidad..... | 100 |
| | i) Incertidumbre en la evaluación económica de medicamentos..... | 101 |
| | ii) Estimación de los intervalos de coste – efectividad incremental..... | 102 |
| | iii) La perspectiva Bayesiana..... | 104 |
| 2.2 – | Fundamentos de la evaluación clínica..... | 106 |
| | 2.2.1 Resumen de los principales conceptos y definiciones..... | 106 |
| | 2.2.2 Etapas de la evaluación clínica..... | 115 |
| | 2.2.3 Medicamentos genéricos e intercambiabilidad..... | 117 |
| | 2.2.4 Bioequivalencia en promedio,..... | 122 |
| 2.3 – | Conclusiones del capítulo..... | 124 |

Capítulo III: Bioequivalencia para diseños replicados

| | |
|--|-----|
| Introducción..... | 127 |
| 3.1 –Bioequivalencia en promedio en diseños replicados..... | 128 |
| 3.1.1Diseños de orden mayor a dos para dos tratamientos..... | 129 |
| i) Modelo..... | 132 |
| ii) Datos experimentales..... | 133 |
| 3.1.2 Procedimientos inferenciales para ABE en diseños replicados..... | 137 |
| 3.1.3 Métodos de estimación de ABE para diseños replicados..... | 139 |
| i) Método de Chow y Liu..... | 142 |
| ii) Método de los momentos..... | 143 |
| iii) Aproximación asintótica..... | 144 |
| 3.1.4 Intervalo de confianza para el cociente de varianzas..... | 145 |
| 3.1.5 Aplicación a datos experimentales..... | 147 |
| 3.2 Bioequivalencia individual..... | 150 |
| 3.2.1¿Qué es la bioequivalencia individual?..... | 150 |
| 3.2.2 Métrica y procedimientos inferenciales para IBE..... | 166 |

| | |
|--|------------|
| 3.2.3 Métodos de estimación de IBE..... | 168 |
| i) Método de los momentos..... | 168 |
| ii) Aproximación asintótica..... | 172 |
| 3.2.4 Aplicación a datos experimentales..... | 174 |
| 3.3 Bioequivalencia en Promedio versus Bioequivalencia Individual..... | 175 |
| 3.4 Conclusiones del capítulo..... | 177 |
| | |
| Discusión y Conclusiones..... | 180 |
| | |
| APÉNDICES..... | 187 |
| | |
| Bibliografía..... | 224 |

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector industrial y empresarial dedicado a la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos para el tratamiento y prevención de las enfermedades y el cuidado de la salud en general.

Es uno de los mercados de bienes más complejos debido a la cantidad de actores en él involucrados y a la diversidad de roles que estos asumen en el proceso que va desde la producción hasta el consumo. Es por ello que para entender su comportamiento es necesario analizar la industria farmacéutica tanto como proveedora de medicamentos como así también investigar la interrelación que mantiene con el resto de los actores de la cadena comercial.

En términos generales, la cadena de valor de la industria farmacéutica se compone por tres eslabones: i) los laboratorios, que llevan a cabo actividades de I+D y producción de moléculas básicas, principios activos y medicamentos, ii) la distribución, cuyos principales agentes son las distribuidoras y droguerías, y iii) la venta o reparto final, a cargo de hospitales, clínicas, sanatorios, farmacias, supermercados y otros actores de menor peso (BDO Becher y Asoc, 2013)

Adicionalmente, a lo largo de toda la cadena intervienen diferentes agentes de gestión y mecanismos de financiación (mandatarias, obras sociales, empresas de medicina prepaga, mutuales, aseguradoras, planes asistenciales, etc.), como así también de regulación y control por parte del Estado o de entidades civiles de diverso tipo destacando entre ellas la autoridad sanitaria, que debe garantizar que todo medicamento comercializado sea seguro, eficaz y de calidad. (Schiavone y Ríos, 2013)

La industria farmacéutica tiene también cada vez mayor interés en hacer una evaluación continua porque tiene que investigar con eficiencia. Cada vez se investigan más fármacos con el consiguiente aumento del coste y disminución del tiempo de la patente. Por otra parte hay una política de contención del gasto sanitario que promueve el uso de genéricos y elabora listas más restringidas de medicamentos financiados públicamente.

La evaluación económica del medicamento comenzó a difundirse en los años 90, siendo cada vez más los países que, junto a la evaluación clínica, recomiendan y exigen la económica para una mejor toma de decisiones.

Evaluación económica es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad (Badía et al, 1995). El criterio de elección es el bienestar social, que es la suma del bienestar de cada uno de los individuos de la sociedad. Dado que el bienestar no se puede medir directamente, la evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que se supone tienen una relación directa con el bienestar. La sociedad dispone de dos tipos de activos: el capital físico o riqueza y el capital humano. Por ello evaluación económica se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes o efectos sobre los recursos como de efectos sobre la salud (Drummond et al, 1997). El efecto social neto no es más que la suma de dichos efectos, positivos y negativos. La justificación de este enfoque se deriva del criterio de compensación potencial: si los efectos positivos son en términos absolutos mayores que los negativos, ello significa en términos absolutos que la ganancia de los que ganan es mayor que la pérdida de los que pierden y, por tanto, los primeros pueden compensar a los segundos (Ortega, 2010)

La evaluación económica estudia la determinación de la relación coste – efecto de un tratamiento farmacológico y su comparación con otras opciones, con el fin de seleccionar aquella con la relación coste – efecto más favorable. Dado que los recursos sanitarios son limitados, conviene gastarlos según la mejor relación coste – efecto de una opción frente a las demás. Observemos que alguna de las opciones con que se compara el fármaco en estudio puede no ser otro fármaco, sino un tratamiento quirúrgico o un programa de profilaxis (Drummond et al, 1997)

No hay una metodología estandarizada a nivel internacional para la evaluación económica, como sí la hay para la evaluación clínica, y la influencia de la misma en la toma de decisiones es moderada.

La evaluación económica debe integrarse al resto de las áreas que estudian los medicamentos desde distintos puntos de vista. El mejor conocimiento de todas las

características positivas y negativas de los mismos contribuirá a su utilización más racional.

Según la ley 25.649 de la Legislación en Salud de la República Argentina, un medicamento es “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” mientras que un principio activo es “toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural, biogénico, sintético o semisintético que, poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.

El camino que debe transitar una nueva sustancia hasta convertirse en medicamento, es decir, hasta que pueda comercializarse es largo (unos 10 a 15 años), costoso y selectivo (uno de cada 10000 sustancias sintetizadas alcanzan la comercialización ya que deben pasar por numerosas evaluaciones tanto de los laboratorios que las producen como de las autoridades sanitarias).

Este proceso de desarrollo de un medicamento se divide en dos etapas. La etapa preclínica, en la que se identifica una droga o molécula relacionada con cierta patología, se desarrolla y se verifica su interacción con el sitio de interés donde se busca que actúe. La etapa clínica se divide en fases: Fase I (seguridad), Fase II (eficacia), Fase III (eficacia comparativa) y Fase IV (farmacovigilancia)¹.

En Argentina, si bien se realizan estudios para las cuatro fases de análisis clínicos, la mayoría de los recursos de investigación y desarrollo se destinan a la Fase III, que se focaliza en ensayos sobre pacientes sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos. (BDO Becher y Asoc, 2013)

En esta etapa la regulación actual acepta para la evaluación de un medicamento el criterio de *bioequivalencia promedio* el cual sólo prueba la bioequivalencia en medias. Pero esa métrica no controla las varianzas de ambas formulaciones y no tiene en cuenta

¹ Las Fases I, II y III son las previas a la aprobación del medicamento para su comercialización. Esta etapa se extiende entre 2 y 10 años. La Fase IV es la etapa posterior a la comercialización y se extiende durante toda la “vida útil” del medicamento.

una posible interacción sujeto–formulación. Por lo tanto, la FDA (Food and Drug Administration) propone el uso de diseños replicados².

Por lo tanto, el objetivo general del presente trabajo de tesis es estudiar distintas metodologías de valuación de inversiones en la industria farmacéutica que contemple la relación costo efectividad de la propuesta investigación sobre bioequivalencia en promedio e individual utilizando diseños replicados, ya que se necesita contar con procedimientos de decisión eficientes que nos permitan aprobar o no la bioequivalencia entre un producto genérico y uno de referencia, a través de una metodología estadística adecuada para abordar la política de genéricos en nuestro país.

Para lograr ese objetivo general se proponen los siguientes objetivos específicos:

- 1) Estudiar la dinámica de la industria farmacéutica a nivel mundial y en particular en Argentina
- 2) Identificar los distintos tipos de evaluaciones económicas teniendo en cuenta los efectos sobre los recursos (costos) y los efectos sobre la salud.
- 3) Desarrollar un programa de cómputo para analizar los datos según el criterio de bioequivalencia en promedio y bioequivalencia individual utilizando diseños replicados.

La evaluación económica de medicamentos utiliza métodos de investigación de diversas ciencias médicas y sociales, principalmente la economía y la epidemiología, para estimar los costos del medicamento y los beneficios que aporta respecto a otros medicamentos o alternativas terapéuticas. Las diferentes formas de análisis proporcionan la instrumentación necesaria para poder comprobar con argumentos sólidos el auténtico impacto económico del medicamento.

Con frecuencia los productos farmacéuticos están afectados por diversos mecanismos políticos de toma de decisiones que no siguen en general el razonamiento de la

² En la guía (draft) *In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence approaches* (1997) la FDA ya propone el uso de diseños replicados para el cálculo de bioequivalencia individual y poblacional pero recién en la guía del 2001 *Statistical approaches to establishing bioequivalence* se establecen los métodos para el cálculo.

eficiencia económica. Con una evaluación de proyecto se podría mejorar el proceso de toma de decisiones, ayudando a esclarecer los valores implícitos y las prioridades de diversas alternativas, forzando a los decisores a enfocar estos temas de forma objetiva y realista.

Con respecto a la bioequivalencia, la FDA ha generado una nueva propuesta que se encuentra en discusión desde 1997.

Las guías FDA (1997) aconsejan los criterios bioequivalencia poblacional o bioequivalencia individual según el estudio de bioequivalencia se realice antes o después de la aprobación de un producto innovador.

Con respecto al Diseño Experimental se recomienda un diseño crossover con repeticiones pues hay que estimar más parámetros: varianza dentro de sujeto (*within – subject*) y varianza debida a la interacción sujeto – formulación. Se propone 2 formulaciones, 2 secuencias y 3 ó 4 períodos (el de 3 períodos necesita un número mayor de sujetos que el de 4 períodos para lograr la misma potencia).

Se observa nuevamente la necesidad de realizar una evaluación de proyecto para analizar el costo – efectividad debido a que la nueva metodología pareciera a priori más cara, ya que exige medidas repetidas sobre el mismo individuo y, por lo tanto, sería importante determinar si el costo se justifica con la información que se obtiene del mismo.

Por lo tanto, las hipótesis planteadas al inicio de la investigación para desarrollar el presente trabajo son

- 1) Nuevas dinámicas: La industria farmacéutica involucra una amplia diversidad de actores a lo largo de la cadena de valor debido a su elevado ritmo de innovación, a la variedad de productos que desarrolla, al volumen de facturación y a la cantidad de mecanismos de financiación que utiliza.
- 2) El criterio de bioequivalencia en medias utilizado no controla las varianzas de ambas formulaciones ni tiene en cuenta una posible interacción sujeto – formulación. El uso de diseños replicados posee costos iniciales mayores, ya que exige medidas repetidas sobre el mismo individuo, por lo tanto importaría saber si

esa inversión se justifica con el flujo de beneficios futuros, tanto económicos como sociales.

- 3) Modelo de valuación: La interacción entre las empresas que producen nuevas patentes y las empresas tradicionales afecta la valuación de los proyectos. La intervención estatal modifica los rendimientos de las inversiones del sector. Un método de mejoramiento de la calidad favorece una política de exportaciones, ya que permitiría competir en mercados internacionales

El tipo de estudio es exploratorio y correlacional, se consideran métodos para valuar la bioequivalencia en promedio con diseños replicados utilizando datos de la literatura. Luego se relacionará el costo-beneficio de cada uno de los métodos mediante un estudio comparativo de los resultados esperados.

El diseño es no experimental, transversal y descriptivo. En la medida que se usan datos experimentales de la bibliografía, el estudio podría considerarse retrospectivo, pero, como los datos de costo son actualizados, vamos a considerarlo un estudio transversal, donde no hay seguimiento ni hacia delante ni hacia atrás, sino una estimación del costo – efectividad de un método de decisión estadístico

Los costos siempre se miden en unidades monetarias y la efectividad del método estadístico usado se medirá con la potencia para afirmar la bioequivalencia de las formulaciones. Todos los procedimientos en discusión defienden al consumidor, asegurando una probabilidad menor del 5% de aceptar como bioequivalentes formulaciones que no lo son (es decir, $P(\text{Error de tipo I}) < 0,05$).

Para lograr los objetivos antes mencionados, el presente trabajo se compone de tres capítulos y un capítulo final de conclusiones

En el Capítulo I se analizará la dinámica del mercado farmacéutico global, considerado un sector estratégico por las políticas económicas de los países desarrollados debido a su estrecha vinculación con la generación de conocimientos, tecnología y bienes con alto valor agregado como así también con el bienestar y la salud de las personas. Se realizará una descripción sobre algunas de las características más sobresalientes de la

sobre el tema de interés puede recurrirse a diseñar uno propio (con la ventaja de poder medir simultáneamente efectividad y costes, así como asegurar que las condiciones de entorno en la evaluación serán las de la práctica habitual) o, si no es posible, trabajar con un rango de suposiciones razonables (análisis de sensibilidad) hasta obtener los valores de efectividad que igualarían las alternativas.

El estado de salud del paciente deberá cambiar. Esto puede ser medido en términos de efectos (por ejemplo: años de vida ganados o días de discapacidad reducidos) y puede ser valuado tanto en términos de preferencia de estados de salud en un análisis de costo – utilidad o en términos de “pago a voluntad” en un análisis de costo – beneficio.

No necesariamente todas las valoraciones de un programa de salud se basan en la mejora del estado de salud. Esto puede incluir el valor de la información o la confianza en la salud de uno mismo. Hay actualmente un debate sobre si los pacientes obtienen o no utilidades del proceso de recibir cuidados, independientemente del resultado. Por ejemplo: el valor de una madre embarazada de ver una imagen de ultrasonido de su hijo o bien el placer de ser cuidado igual si el estado de salud no cambia

Lo ideal es incorporar datos clínicos de efectividad, en el caso de tener datos de eficacia por ejemplo, estudios farmaeconómicos realizados antes de la comercialización, es necesario extrapolarlos de la mejor manera posible hacia una posible efectividad. Las asunciones utilizadas deben ser explícitas y rigurosamente verificadas mediante el análisis de sensibilidad.

Tanto la supervivencia como los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud deberían ir separadamente, y describirse de una manera clara la combinación de ambos conceptos. El método común más recomendado para un primer análisis es combinar cantidad y calidad de vida usando los años de vida ajustados a calidad (AVAC). Como alternativas, en algunos estudios se pueden utilizar los años de vida ajustados por incapacidad (AVAI), años de vida sana equivalentes (AVSE) o juventud ahorrada equivalente (JAE). A la hora del cálculo de los AVAC, los valores deben estar basados en preferencias y medidas en una escala de intervalo donde la muerte tiene un valor 0 y la plena salud 1. Las preferencias se pueden medir tanto de forma directa como de forma indirecta. En ambos casos los analistas deberían seleccionar un instrumento que se ajuste al problema y justificar su selección.

El método del capital humano es incompleto, pues asigna valores a los resultados del análisis costo - beneficio en función del tiempo perdido en el trabajo. Si se utilizase dicho enfoque, se deberían describir con claridad las medidas que se han tomado para superar los inconvenientes que presenta ello provoca. Otro método de evaluación teóricamente preferible al anterior es el que se basa en la disponibilidad a pagar (*willingness to pay*).

Una segunda opción del método anterior es el que responde al método de obtención de preferencias observadas en la conducta de los individuos (*preferencia revelada*), en situaciones en que éstos aceptan un riesgo mayor de pérdida de salud a cambio de unos mayores ingresos. Las medidas que se tomen para reducir sesgos y las líneas generales del alcance de los tests llevados a cabo para determinar la validez debería ser descrita claramente.

Finalmente esa disponibilidad a pagar podría ser calculada. Esta valuación potencialmente podría incluir todas las consecuencias que detallamos anteriormente dependiendo qué cosas el responsable del “pago a voluntad” percibe como importante.

Lo importante de esta característica es que puede ser aplicada tanto a nivel popular como a nivel individual del paciente. Por ejemplo, un grupo representativo de la población podría ser consultado para ver qué suma adicional estarían dispuestos a pagar en impuestos por un nuevo programa que sería incorporado a los que ya existen en el país.

2.1.4 Análisis de sensibilidad

Una de las situaciones que más dificultad lleva a la hora de tomar una decisión es aquella en la que las consecuencias de las decisiones no pueden ser controladas, sino que están sujetas a la aleatoriedad; esta aleatoriedad puede provenir porque el proceso pueda estar gobernado por el azar o por una falta de información que nos impida determinar con exactitud cuáles son esas consecuencias. Si las probabilidades son conocidas (o han sido estimadas) antes de tomar la decisión, se dice que es un proceso

de decisión bajo riesgo, mientras que si son desconocidas se habla de decisión bajo incertidumbre.

En todo tipo de estudios económicos se emplean presunciones para realizar estimaciones. En los estudios de evaluación económica de medicamentos se suelen emplear datos procedentes de literatura médica, epidemiológicos o de fuentes ajenas a la perspectiva del estudio, que pueden estar sujetos a controversia. La incertidumbre en los parámetros empleados en los modelos farmacoeconómicos es inevitable y puede afectar a las conclusiones alcanzadas. A continuación se detallan los principales métodos propuestos para cuantificar la incertidumbre inherente a las evaluaciones farmacoeconómicas aplicadas a las tecnologías sanitarias.

i) Incertidumbre en la evaluación económica de medicamentos

Estos estudios se pueden realizar a partir del desarrollo de *modelos farmacoeconómicos deterministas*, que asumen certeza en relación al valor de los parámetros evaluados, o *modelos estocásticos*, en los que se asume incertidumbre en el resultado obtenido debido a la variabilidad asociada a la información empleada. Las causas de incertidumbre son de diferentes orígenes, pueden proceder de los datos de efectividad o de costes aplicados que se obtienen de fuentes bibliográficas o del propio entorno donde se realiza el estudio, y suelen estar asociados a errores o sesgos derivados de los procedimientos de selección y seguimiento de los pacientes, de la información recibida por inducción de los observadores o entrevistadores, etc.

Así pues, la incertidumbre en la evaluación farmacoeconómica parece inevitable y suele estar presente tanto en la información relacionada con los costes como en los resultados. Por tanto, un estudio farmacoeconómico debe ser capaz de identificar los parámetros asociados a incertidumbre y cuantificarla.

Detallamos a continuación algunos de los diferentes métodos para el análisis de la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas (Ferriols y Alos, 2011)

Tradicionalmente, la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas ha sido analizada mediante la realización de los *análisis de sensibilidad* (AS). El AS es una técnica que permite observar la variabilidad del resultado principal mediante la variación de los distintos parámetros incluidos en el análisis. De este modo, se identifica

la influencia de los parámetros en el resultado final obtenido. El AS puede ser univariante, multivariante, de escenarios o extremos y umbral.

a) *AS univariante* consiste en modificar sólo el valor de un parámetro y ver cómo afecta al resultado del análisis farmacoeconómico. En un estudio coste-efectividad se observaría la variación en el índice coste-efectividad incremental (CEI), definido como el cociente entre la diferencia de costes entre las alternativas evaluadas y la diferencia de efectividad (DC/DE) para los diferentes valores que puede adoptar el parámetro evaluado. Este proceso se repite con cada uno de los parámetros asociados a incertidumbre, de tal forma que se obtendrían tantos CEI como parámetros evaluados.

Este tipo de análisis es el más habitual, pero presenta claras limitaciones. Normalmente, infravalora la incertidumbre global respecto al CEI, pues suele existir alguna correlación en la variación de los parámetros incluidos en los modelos farmacoeconómicos. Por ejemplo, una menor efectividad en el tratamiento podría estar asociado con un mayor número de visitas médicas y exploraciones complementarias, y por tanto un mayor coste final del tratamiento. Además, hay que considerar que la variabilidad del CEI es mayor que la variabilidad, independiente, de los costes y de los efectos.

b) *AS multivariante* consiste en la modificación simultánea de dos o más parámetros.

c) *AS de escenarios* se basa en comparar los efectos que se producen en el resultado final cuando se fijan los peores (peor escenario posible: los costes más elevados y los peores resultados en salud esperables) y los mejores valores (mejor escenario posible: los costes más bajos y los mejores resultados en salud esperables) de varios parámetros simultáneamente.

d) *AS umbral* se basa en identificar el valor límite de un determinado parámetro que hace que el resultado obtenido se invierta.

ii) Estimación de los intervalos de confianza del coste-efectividad incremental

Los estudios coste-efectividad son los más habituales en farmacoeconomía. En estos casos el resultado principal se expresa como *coste-efectividad incremental* calculado como el cociente entre el coste incremental de las dos alternativas evaluadas respecto a la efectividad incremental de las mismas. La toma de decisiones a partir del valor del

CEI no se basa únicamente en la estimación puntual del mismo sino que es necesario el análisis de la precisión asociada a dicha estimación a través del cálculo de intervalos del 95% de confianza (Ferriol y Alos, 2011)

a) Método de la caja de confianza (*Confidence Box*) Este método calcula los límites de confianza del CEI a partir del cálculo, de forma independiente, de los IC95 % para el coste y la efectividad. El límite inferior del IC95 % del CEI se define como el límite inferior del IC95 % de los costes dividido por el límite superior del IC95 % de los efectos. El límite superior del IC95 % del CEI se define como el límite superior del IC95 % de los costes dividido por el límite inferior del IC95 % de los efectos.

b) Método de remuestreo con repetición (*bootstrapping*) Es un método estocástico no paramétrico. No requiere conocer la distribución de los parámetros, y es especialmente adecuado cuando el tamaño muestral es pequeño. Asume que la muestra inicial (M_0) equivale a la población y forma un elevado número de submuestras ($M_1 \dots M_n$) del mismo tamaño muestral que la inicial, obtenidas de forma aleatoria y con reemplazamiento de los datos. Al final, se obtiene un determinado número de remuestreos (alrededor de 1.000), y para cada uno de éstos se obtiene el CEI.

c) Método de Fieller Se trata de una aplicación del teorema de Fieller. El cálculo de los IC95 % del CEI se basa en que el numerador (DC) y el denominador (DE) tienen una distribución normal bivalente. La principal limitación de este método se produce cuando la efectividad incremental no es significativamente distinta de cero, produciendo intervalos infinitos. Su aplicación requiere conocer el valor del DC, el DE, la varianza de DC y DE y la covarianza entre ellos.

d) Simulación de Monte Carlo³² Es un método estocástico. Mediante números aleatorios genera diferentes escenarios, resultado de las combinaciones de los posibles valores de las variables introducidas en el modelo según su distribución de probabilidad. Permite modificar todas las variables de interés simultáneamente y generar IC95 % del coste, del efecto o del CEI. Básicamente, este método asigna a cada una de las variables inciertas del modelo, no un único valor, sino un rango de valores y la probabilidad de que tome cada uno de estos valores (distribución). Una vez definido el modelo (en general, mediante árboles de decisión o cadenas de Markov), se realiza la simulación de

³² El método se llamó así en referencia al Casino de Monte Carlo por ser "la capital del juego de azar"

Monte Carlo, asignando aleatoriamente el valor a cada una de las variables definidas como inciertas (dentro del rango especificado para cada una). Con un número suficiente de iteraciones (cantidad de veces que se asignan valores a las diferentes variables aleatorias), el valor obtenido representa la media de una distribución de probabilidades de un conjunto definido de valores posibles tanto para las variables inciertas (coste y efectividad) como para el resultado final (CEI). Con este conjunto de valores se puede calcular el IC95 % de los resultados obtenidos.

Este método se suele utilizar cuando el modelo farmacoeconómico es complejo o existe incertidumbre en varios parámetros.

iii) La perspectiva Bayesiana

La perspectiva clásica ha sido la más empleada para la comparación entre tratamientos. Sin embargo, el análisis clásico presenta determinados inconvenientes, en especial, el tratamiento de la incertidumbre, a los que la aproximación bayesiana puede dar una respuesta adecuada. La investigación clínica es esencialmente un proceso dinámico, en el cual todo estudio se enmarca en un contexto de actualización de conocimientos. El método bayesiano se ajusta a este comportamiento dada su naturaleza dinámica, en el que las creencias iniciales, recogidas a través de la distribución a priori, son modificadas por los nuevos datos a través del teorema de Bayes.³³

Una de las principales diferencias entre ambas técnicas estadísticas se encuentra en el modo en que resuelven el problema de la inferencia. En una aproximación frecuentista o clásica, los parámetros de interés no se suponen variables aleatorias, de hecho, se trata de cantidades fijas y desconocidas, lo que impide el cálculo de probabilidades para distintos valores del parámetro. En la metodología bayesiana, los parámetros se suponen variables aleatorias, con distribuciones de probabilidad asociadas (Negrin Hernández, 2006)

³³ Para una primera aproximación a los métodos bayesianos aplicados a la evaluación de tecnologías sanitarias se recomiendan los textos de Spiegelhalter *et al.* (2000) y O'hagan y Luce (2003).

Los métodos Bayesianos incorporan oficialmente pruebas a priori con los datos observados para estimar una posterior distribución de probabilidad para la hipótesis en estudio³⁴.

Por otro lado, un completo análisis de decisión bayesiana parametriza una función de pérdida que permite calcular la utilidad esperada de cursos alternativos de acción. Este aspecto es particularmente atractivo para el análisis económico ya que tiene un foco central en la maximización de la utilidad esperada. Como se muestra en Claxton (1999), en el caso de análisis de costo efectividad, una métrica compuesta como el beneficio neto monetario proporciona un medio lógico para parametrizar una función de pérdida.

El marco del beneficio neto proporciona una contribución muy importante al análisis de la incertidumbre en el costo efectividad incremental quitando la confianza en la estadística del cociente, que son intrínsecamente problemática desde un punto de vista estadístico. En particular, los métodos del beneficio neto permiten el cálculo directo de las curvas de la aceptabilidad, una solución simple al problema de la potencia. (O'Brien, 2002)

Otra metodología basada en el beneficio neto son los modelos de regresión bayesianos en el análisis coste efectividad. El supuesto común a los modelos propuestos es que las diferencias observadas en términos de efectividad y costes entre tratamientos puede no ser debida únicamente al tipo de tratamiento empleado. Por ello, la comparación de dos tratamientos alternativos únicamente será posible si somos capaces de aislar el efecto que el tipo de tratamiento recibido tiene sobre las variables de interés (efectividad y coste). Para ello, será necesario realizar un modelo de regresión que incluya al resto de variables explicativas y una variable dicotómica T_i que tome valores 0 ó 1 dependiendo del tipo de tratamiento recibido. Los modelos econométricos han comenzado a ser aplicados en el análisis coste-efectividad muy recientemente. Hoch et al. (2002) fueron los primeros en proponer el uso de los modelos de regresión en el análisis de costo

³⁴ El primer trabajo que presenta un análisis explícito haciendo uso de información a priori y demostrando el valor de tal información es el realizado por O'hagan *et al.* (2001). Dicho trabajo está realizado bajo el supuesto de normalidad en coste y efectividad. En un trabajo posterior, O'hagan y Stevens (2001) rompen dicho supuesto y proponen un marco general de aplicación.

efectividad. Vázquez-Polo et al. (2004) muestran a partir de datos simulados cómo, además de corregir el sesgo en las estimaciones, si los grupos de tratamiento no son comparables, la inclusión de covariables permite reducir la incertidumbre en la estimación de los parámetros incluso si los grupos de tratamiento son homogéneos (Negrin Hernández, 2006)

2.2 – Fundamentos de la evaluación clínica

2.2.1 Resumen de los principales conceptos y definiciones

La primera fase del desarrollo de una droga está relacionada con la determinación de una dosis efectiva y segura para los pacientes en futuras pruebas. Pequeñas dosis de una droga activa son dadas a un pequeño número de voluntarios sanos para determinar la *farmacocinética* de la droga. La *farmacocinética* es el estudio de los procesos a los que es sometido un principio activo desde el momento en que ingresa al organismo, los cuales pueden ser cuantificados mediante dos variables fundamentales, una independiente (el tiempo) y la otra dependiente -la concentración en un sitio determinado (compartimiento). Por lo tanto, la farmacocinética es el estudio cuantitativo de las relaciones diferenciales entre tiempo y concentración. Podría establecerse también que la farmacocinética es el estudio de la velocidad con que un principio activo pasa de un compartimiento a otro. En este contexto, velocidad es entendida como la cantidad de moléculas que atraviesan una membrana en la unidad de tiempo.

Los procesos farmacocinéticos son: *liberación* (fenómenos que intervienen en la entrega del principio activo desde la forma farmacéutica), *absorción* (penetración de las moléculas del principio activo en la circulación), *distribución* (proceso por el cual el principio activo pasa en mayor o menor medida del compartimiento vascular al compartimiento extravascular), *metabolismo* (procesos químicos a los que es sometido el principio activo en los órganos pertinentes) y *eliminación* (salida del principio activo o su/s metabolito/s fuera del organismo).

La *biodisponibilidad* es la velocidad y cantidad con que un principio activo alcanza el sitio de acción. Hay dos indicadores que nos permiten estudiar la biodisponibilidad de una droga: *área bajo la curva* (AUC: *area under the curve*): es el área bajo la curva concentración-tiempo y representa una función de la cantidad total de droga biodisponible; y la *concentración plasmática máxima* (C_{máx}): cuantifica la velocidad de absorción del principio activo.

En la industria farmacéutica cuando una nueva droga es descubierta es importante diseñar una dosis apropiada para que la droga sea incorporada en el organismo eficientemente para obtener el efecto terapéutico óptimo. Pueden ser tabletas, cápsulas, soluciones o líquidos en suspensión. La ruta de administración puede afectar la biodisponibilidad de la droga.

Básicamente, existen muchas rutas por las cuales una droga puede ser administrada. Éstas se pueden clasificar en intravasculares o extravasculares. La administración intravascular es aquella donde la droga entra directamente al torrente sanguíneo ya sea en forma intravenosa o intraarterial. La administración extravascular incluye distintas formas: oral, intramuscular, subcutánea, sublingual, bucal, pulmonar, rectal o vaginal. Las drogas administradas en forma extravascular deben ser absorbidas para entrar al torrente sanguíneo.

Como estas distintas formas de administración afectan la biodisponibilidad de la droga, un estudio de biodisponibilidad debe comprender la comparación de las diferentes formulaciones de una misma droga, producto genérico y el producto innovador con el mismo principio activo y las diferentes rutas de administración.

La *bioequivalencia* (OMS/OPS,1999) es la relación entre dos productos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos. Puede establecerse, en síntesis que la bioequivalencia es la biodisponibilidad entre dos productos (Test y Referencia) conteniendo el mismo principio activo, en la misma cantidad, en la misma forma farmacéutica (o alternativa farmacéutica) y administrados por la misma vía. Es decir que la biodisponibilidad

explora el rendimiento comparativo de dos productos (relaciona la velocidad y cantidad con que el principio activo alcanza la circulación mayor, proviniendo dicho principio activo de productos Test y Referencia).

Los estudios de bioequivalencia deben ser realizados, cuando corresponda, tanto por el productor original como por el productor de similares. Un caso en el cual el productor original debe realizar estudios de bioequivalencia, es cuando, a través de las fases clínicas de desarrollo del producto utiliza una tecnología farmacéutica dada, pero al finalizar dicho desarrollo (4-5 años), desea poner en el mercado el medicamento con la mejor tecnología, en este caso debe demostrar bioequivalencia entre el producto con la nueva tecnología (Producto Test) y el producto con que se demostró la eficacia y seguridad (Producto de Referencia). Asimismo, cabe destacar, que el cambio de sitio de elaboración es un punto crítico para la bioequivalencia.

Para establecer la bioequivalencia, existen criterios bien definidos. La OPS/OMS (1999) establece que es la "serie de normas y procedimientos estadísticos cuyo empleo permite decidir si dos productos medicamentosos muestran similar biodisponibilidad, siendo uno de ellos el producto medicamentoso de referencia. Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense, el producto de prueba, como regla general, no debe diferir del producto de referencia en más de un 20% en relación a los parámetros de biodisponibilidad, por ejemplo, área bajo la curva, concentración máxima, tiempo para alcanzar la concentración máxima, etc."

Todo estudio de bioequivalencia, atraviesa por tres etapas: clínica (internación de los voluntarios, extracción de muestras, controles), bioanalítica (análisis de las muestras) y estadística (evaluación estadística de los resultados). La etapa estadística es sumamente crítica pues en ella se decide si existe o no bioequivalencia. El análisis estadístico debe seguir una metodología, que en líneas generales es la siguiente:

- a) Estadística descriptiva (descriptores de tendencia central y de dispersión) de las determinaciones realizadas y de los parámetros obtenidos (área bajo la curva y $C_{m\acute{a}x}$).
- b) Análisis de variancia (ANOVA) de más de una vía, teniendo en cuenta la fuentes de variación sujetos, secuencias, períodos y tratamientos, ya que el diseño más frecuentemente utilizado es el de dos secuencias, dos períodos, cruzado, balanceado (cada secuencia debe estar compuesta por el mismo número de voluntarios). El

industria farmacéutica, resaltando la importancia del sector en la economía mundial, para dedicar luego la atención al estudio de la evolución de la industria farmacéutica global en los últimos años, destacando el rol central que ocupa la I+D en el sector y analizando los principales laboratorios a nivel mundial. También se analizará la participación a nivel mundial de industria farmacéutica latinoamericana destacando a Brasil, México y Argentina como los países referentes de la región. La sección final del capítulo abordará la evolución del sector en nuestro país a nivel histórico y al análisis de la inversión en el mercado local en innovación, investigación y desarrollo. Se destacará también la importancia de políticas públicas orientadas a la producción de medicamentos, con el objetivo de maximizar el acceso de los sectores más vulnerables, asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos, salvaguardar empleos, promover la investigación y desarrollo, todo lo cual nos llevaría a construir soberanía en el área salud en nuestro país.

En el Capítulo II se definirán los fundamentos para la evaluación económica y clínica de medicamentos. Se realizará una descripción de los procesos metodológicos para el diseño de estudios farmacoeconómicos y una descripción de los diferentes tipos de evaluación. Luego se describirá el proceso de la evaluación clínica, teniendo en cuenta las distintas etapas por la que debe pasar una droga hasta convertirse en medicamento. Los estudios de bioequivalencia miden datos concretos de las especialidades medicinales que se consideran similares o equivalentes farmacéuticas, en comparación con el producto innovador o referente, permitiendo de esta forma la sustitución de un medicamento original por uno similar o genérico. En este capítulo se describe el procedimiento de bioequivalencia en promedio para diseños 2x2 siendo la metodología aceptada por las agencias reguladoras internacionales³.

En el Capítulo III se realizará una descripción de la metodología para diseños replicados y se presentarán distintos procedimientos de evaluación de bioequivalencia en promedio con diseños replicados y de bioequivalencia individual. El uso de estos

³ Las agencias internacionales referentes son la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la European Medicine Agency (EMA) de la Unión Europea

ANOVA no decide sobre bioequivalencia, ya que testea la Hipótesis Nula de igualdad de medias.

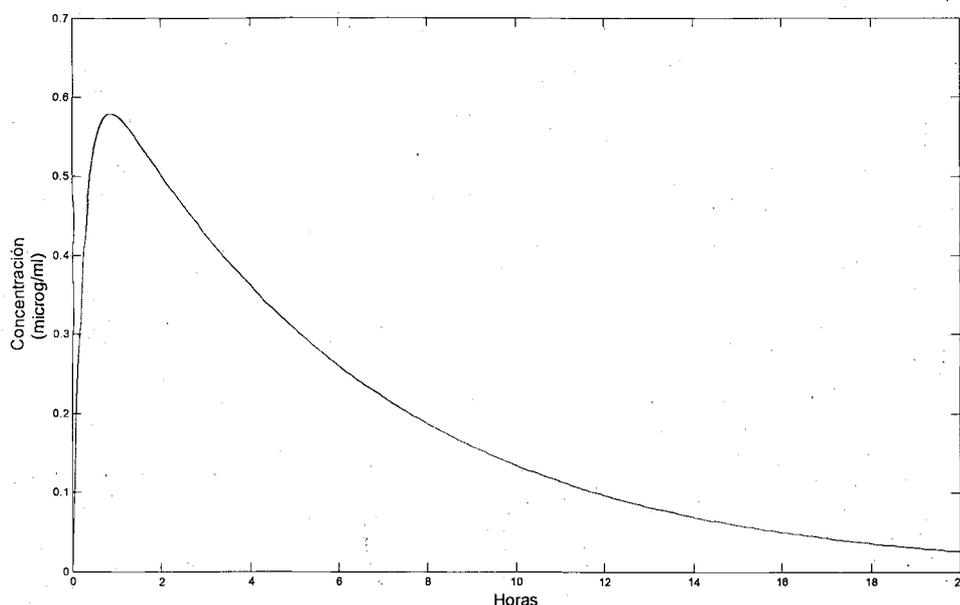
c) Análisis de Bioequivalencia: mediante la construcción del Intervalo de Confianza 90% de la Razón de Medias: Media T /Media R (Media de $C_{máx}$ y AUC, luego de la transformación logarítmica natural). Este Intervalo de Confianza para $C_{máx}$ y para ambas AUC, debe estar entre 0,80 - 1,25.

d) Análisis de Bioequivalencia mediante la utilización de dos test unilaterales (dos tests de una cola) para rechazar la Hipótesis Nula de Bioequivalencia, empleando, por ejemplo el Test t de Schuirman.

A partir de ahora nos referiremos a la versión original de una droga en consideración como "Referencia" o R y a la nueva versión o alternativa como "Test" o T.

Test y Referencia se comparan utilizando un diseño crossover, donde los sujetos son voluntarios sanos. En un diseño 2x2, por ejemplo, a cada sujeto se le administra una dosis de T y R y se les toman muestras de sangre con el fin de determinar la concentración de droga en el plasma. Generalmente las muestras de sangre son tomadas más frecuentemente durante lo que se espera que sea la etapa de absorción y menos frecuentemente durante la etapa de eliminación. Para cada sujeto se grafica el período de concentración de la droga en sangre (Gráfico 14)

Gráfico 14: Concentración de droga en sangre



Una vez que la droga pasa el estómago y entra al intestino delgado, empieza a ser absorbida por la sangre y alcanza un pico de concentración. A partir de ahí la concentración disminuye a medida que la droga es eliminada por el organismo. El “área bajo la curva” o AUC (*area under the curve*) y la máxima concentración o C_{max} son las medidas más usadas para establecer la bioequivalencia de dos productos. La bioequivalencia se establece cuando los valores medios de AUC y de C_{max} de R y T no son significativamente diferentes. En las guías de la FDA (1992,1997, 1999b, 2001) se establece que AUC y C_{max} necesitan ser transformadas con el logaritmo natural previamente al análisis si el supuesto de normalidad de los errores se debe hacer.

En pruebas de bioequivalencia debe haber períodos de “lavado” (wash-out) Si luego de estos períodos no se detectan concentraciones de las dosis previas no es necesario asumir el efecto carryover y por lo tanto no es necesario testear las hipótesis de igualdad de efectos carryover (FDA Guidance, 2001)

El modelo a ajustar debe contener términos para el sujeto, periodo y tratamiento, siguiendo la práctica común también hay que ajustar un efecto de la secuencia o grupo y considerar a los sujetos como un efecto aleatorio anidado con la secuencia.

Las siguientes reglas de decisión fueron propuestas por la FDA entre 1977 y 1980 para testear bioequivalencia en términos de la biodisponibilidad promedio de drogas específicas para cada parámetro AUC y Cmax:

75/75: Al menos el 75% de los cocientes individuales (biodisponibilidad relativa entre la formulación test y la de referencia) está entre el 75% y el 125%.

80/20: Si la media del test no es significativamente distinta de la media del de referencia y la potencia del test para detectar una diferencia del 20% es del 80% como mínimo.

±20: La biodisponibilidad media del test está en un intervalo ±20% de la de referencia con una probabilidad elevada (90%).

Los estudios de bioequivalencia en general se centran en los promedios de las medidas de biodisponibilidad. Si los promedios están “suficientemente cerca” las dos formulaciones se consideran *bioequivalentes en promedio* (Anderson and Hauck, 1990)

La *bioequivalencia en promedio* (ABE: *average bioequivalence*, FDA Guidance, 1992) ha sido tradicionalmente usada para acceder al mercado con límites regulados del 20%.

Sean Y_R e Y_T las respuestas (o, si es apropiado, la transformación por logaritmo de la respuesta) de las formulaciones referencia y test respectivamente, y sea $\delta = E(Y_T) - E(Y_R)$. La aproximación se basa en un intervalo del 90% de confianza para la diferencia de medias (δ) y se usa tanto en la instancia previa a la salida al mercado como para testear cambios en la formulación.

Para demostrar que T y R son bioequivalentes en promedio es sólo necesario mostrar que la media del $\ln(\text{AUC})$ para T no es significativamente diferente de la media del $\ln(\text{AUC})$ para R. En otras palabras, necesitamos demostrar que “en promedio” las dos drogas son bioequivalentes en la población de pacientes considerada.

En 2000 la FDA emitió una guía con consideraciones generales para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para drogas de administración oral, la cual reemplazó la guía de 1992. (FDA, 2000).

Los dos test de hipótesis de una cola (Schuirman, 1987) son:

$$H_{0_1} : \mu_T - \mu_R \leq -\ln 1,25$$

$$H_{1_1} : -\ln 1,25 < \mu_T - \mu_R$$

$$H_{0_2} : \mu_T - \mu_R \geq \ln 1,25$$

$$H_{1_2} : \ln 1,25 > \mu_T - \mu_R$$

donde μ_T y μ_R son las medias de las formulaciones Test y Referencia respectivamente, y los límites $\ln(1,25)$ se eligen para representar el rango del 20% en la escala logarítmica. Los datos farmacocinéticos como AUC y C_{\max} siguen una distribución normal bajo una transformación logarítmica. La inferencia se basa en el uso de una distribución t de Student con un modelo aleatorio apropiado y un diseño crossover.

En términos prácticos, el intervalo del 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se construye utilizando la diferencia estimada $\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R$. Si el intervalo de confianza tanto de AUC como de C_{\max} se encuentran dentro del rango $-\ln(1,25)$ a $\ln(1,25)$, entonces se demuestra la bioequivalencia en promedio. Comúnmente estas diferencias e intervalos se transforman con la función exponencial, con lo cual se demuestra la bioequivalencia si se encuentran en el rango 0,80 a 1,25.

Se debe notar que la bioequivalencia en promedio se basa en los valores de las medias pero no tiene en cuenta la diferencia entre las varianzas dentro y/o entre los sujetos con cada formulación. Es posible que una droga sea mucho más variable que otra a pesar de ser similares en términos de las medias del $\ln(\text{AUC})$.

Por lo tanto, siguiendo los lineamientos propuestos en la guía de 1997, en agosto de 1999 la FDA edita una nueva guía donde se propone una evaluación más extensa de bioequivalencia: *bioequivalencia poblacional* (PBE: *population bioequivalence*) y *bioequivalencia individual* (IBE: *individual bioequivalence*) (FDA Guidance, 1999a y 1999b). Los últimos procedimientos aparecen en 2000-2001 (FDA Guidance, 2000, 2001) basado en las ideas desarrolladas por Anderson (1993) y Anderson y Hauck (1983, 1990)

Se define como *bioequivalencia poblacional* al criterio de bioequivalencia que requiere que la distribución de la formulación test sea “suficientemente similar” a la de la referencia en una población apropiada (Anderson and Hauck, 1990). Esta definición denota una aproximación estadística que incluye la comparación de toda la distribución poblacional. Esto implica tanto la comparación de la variación total dentro y entre los sujetos de cada formulación como también comparara los promedios de las medidas de

biodisponibilidad. La bioequivalencia poblacional intenta controlar la variación creciente en la población causada por la formulación test y evaluar la equivalencia de la distribución de la biodisponibilidad.

La bioequivalencia poblacional es la medida recomendada por los reguladores, ya que es una mezcla de medias y varianzas de los valores del $\ln(\text{AUC})$ (FDA Guidance, 1997, 1999a,b, 2000, 2001)

Se define como *bioequivalencia individual* al criterio que establece que la biodisponibilidad de la formulación test está “suficientemente cerca” de la biodisponibilidad de la formulación referencia en la mayoría de los individuos de una población apropiada (Anderson and Hauck, 1990). IBE permite la evaluación de la posibilidad que la diferencia entre las métricas de los productos test y referencia puedan variar de un sujeto a otro. Es decir, evaluar la variación sujeto – formulación como también la variación entre los promedios y las varianzas dentro de los sujetos.

Por supuesto dos drogas pueden ser similares en media y varianza sobre la población de potenciales pacientes, pero podría producir efectos diferentes cuando un paciente cambia de la formulación T a la R o viceversa. En otras palabras, habría una interacción significativa entre sujeto- formulación. Para demostrar que este no es el caso habría que probar que T y R son IBE, es decir, individualmente equivalentes. La medida sugerida por los reguladores para evaluar IBE contiene medias y varianzas de T y R y la interacción sujeto-formulación.

Sea Y_T la respuesta de la formulación test y sean Y_R e Y'_R dos respuestas idénticamente distribuidas de la formulación referencia (o, si es apropiado, la transformación por logaritmo de la respuesta). Se define:

$$\theta = \frac{E[(Y_T - Y_R)^2] - E[(Y_R - Y'_R)^2]}{\max\{\sigma_0^2; E[(Y_R - Y'_R)^2]/2\}}$$

donde σ_0^2 es una constante especificada en la guía de la FDA del 2001.

Si Y_T , Y_R e Y'_R son dos observaciones independientes de sujetos diferentes, entonces las dos formulaciones son PBE cuando $\theta < \theta_{PBE}$ donde θ_{PBE} es un límite de equivalencia para establecer PBE especificado en la guía del FDA del 2001.

Si Y_T , Y_R e Y'_R son dos observaciones del mismo sujeto, entonces las dos formulaciones son IBE cuando $\theta < \theta_{IBE}$ donde θ_{IBE} es un límite de equivalencia para establecer PBE especificado en la guía del FDA del 2001 (notar que $E[(Y_R - Y'_R)^2]/2$ es la varianza dentro del sujeto).

Los investigadores también relacionan las definiciones de bioequivalencia con los conceptos de recetabilidad (*prescribability*) e intercambiabilidad (*switchability*). La recetabilidad de una droga es la acción de un paciente que comienza un tratamiento por primera vez de elegir las formulaciones test o referencia. La intercambiabilidad de una droga es la acción de un paciente que ya está bajo un tratamiento con la formulación test (o referencia) de poder cambiar a la otra formulación sin que haya modificaciones en la eficacia o seguridad.

La recetabilidad requiere las formulaciones test y referencia sean bioequivalentes en forma poblacional mientras que la intercambiabilidad requiere que las formulaciones test y referencia sean bioequivalentes en forma individual.

En otras palabras, PBE puede considerarse como la medida que permite al paciente que todavía no ha sido tratado con T o R se le pueda prescribir cualquiera de las dos en forma segura. Por otro lado, IBE es una medida que permite al paciente que está siendo tratado con R pueda cambiar por T en forma segura (FDA Guidance, 1997, 1999a,b, 2000, 2001).

Notar que θ es una medida de las diferencias relativas entre el error cuadrático medio de $Y_T - Y_R$ el de $Y_R - Y'_R$. Cuando Y_T , Y_R e Y'_R corresponden al mismo individuo, θ mide la intercambiabilidad de la droga en ese sujeto. Por otro lado, si Y_T , Y_R e Y'_R corresponden a diferentes sujetos, θ mide la recetabilidad de la droga.

De acuerdo a la guía de la FDA del 2001, IBE y PBE se establecen cuando el límite superior del intervalo del 95% de confianza de θ es menor a θ_{IBE} y θ_{PBE} respectivamente, siempre que el cociente observado de las medias geométricas está entre los límites de 80% y 125%.

La bioequivalencia individual se evalúa utilizando la siguiente métrica agregada (FDA Guidance, 1997):

$$\theta = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\max\{\sigma_{WR}^2; 0,04\}}$$

donde

σ_{WT}^2 = varianza dentro del sujeto (*withing subject variance*) con la formulación T

σ_{WR}^2 = varianza dentro del sujeto (*withing subject variance*) con la formulación R

σ_D^2 = varianza interacción sujeto – formulación (*subject by formulation interaction variance*)

μ_T = media de T

μ_R = media de R

Esta métrica puede escalarse con la variación del producto de referencia (σ_{WR}^2) o con el valor constante 0,04. A la métrica dividida por σ_{WR}^2 se la llama *escala de referencia* y a la que está dividida por 0,04, *escala constante*.

Una implicación importante de testear IBE es que el diseño 2x2 no es el adecuado. Los voluntarios para el estudio deben recibir por lo menos una repetición de la dosis R o T. Se necesita entonces un diseño de 3 o 4 períodos para poder estimar las varianzas dentro del sujeto para cada tratamiento.

En las próximas secciones sólo se considerarán dos de las tres formas de bioequivalencia: en promedio (average: ABE) e individual (individual: IBE). Para simplificar las próximas discusiones sólo nos referiremos a AUC ya que la discusión para Cmax es idéntica.

2.2.2 Etapas de la evaluación clínica

El camino que debe transitar una nueva sustancia hasta convertirse en medicamento, es decir, hasta que pueda comercializarse es larga (unos 10 o 15 años), costosa y selectiva (uno de cada 10000 sustancias sintetizadas alcanzan la comercialización ya que deben pasar por numerosas evaluaciones tanto de los laboratorios que las producen como de las autoridades sanitarias).

Este proceso de desarrollo de un medicamento se divide en dos etapas (García et al, 2006)

1) La *etapa preclínica*, en la que se identifica una droga o molécula relacionada con cierta patología, se desarrolla y se verifica su interacción con el sitio de interés donde se busca que actúe. Tiene una duración aproximada entre 2 y 4 años. Los estudios preclínicos determinan las acciones farmacológicas de la sustancia, al mismo tiempo que su mecanismo de acción, la especificidad de su efecto, y la toxicidad. Puesto que todo medicamento tiene el potencial de producir efectos tóxicos, se conducen estudios de toxicidad en animales. Actualmente existe el requisito de evaluar el efecto del medicamento sobre la reproducción lo mismo que el potencial carcinogénico o de daño genético.

2) La *etapa clínica* se divide en fases:

Fase I (seguridad): Constituye la primera administración a seres humanos. Su duración oscila entre 9 y 18 meses. La droga se administra a sujetos sanos. Estos estudios se efectúan para obtener datos sobre seguridad y farmacocinética, puesto que los síntomas relevantes para investigar eficacia raramente están presentes en los voluntarios sanos. La selección de la dosis inicial es difícil.

Fase II (eficacia): Constituye la primera administración a pacientes. Se debe evaluar la eliminación del medicamento por el organismo, debido a que los pacientes pueden metabolizarlo diferente a los sujetos sanos. Esta etapa dura entre 1 y 3 años.

Fase III (eficacia comparativa): Estos estudios corresponden a los estudios bioequivalencia con el objeto de proveer información que permita el análisis estadístico de la eficacia y seguridad del medicamento. Si los estudios en seres humanos indican que el compuesto puede ser un agente terapéutico eficaz y seguro el fabricante puede presentar una solicitud al organismo regulador correspondiente. para obtener una licencia para comercializar el medicamento nuevo. Esta etapa dura entre 2 y 5 años

Fase IV (farmacovigilancia): Estos estudios se hacen después que el medicamento ha recibido una licencia para su comercialización. En los años siguientes al inicio de la venta, el empleo del medicamento se evalúa ya que puede suceder que el uso extensivo del producto resulte en el descubrimiento de efectos indeseables relativamente raros,

toxicidad crónica desarrollada solamente después de años de exposición (cáncer por ej.), interacciones con medicamentos previamente desconocidas, usos potenciales nuevos o recomendaciones sobre esquemas de dosificación más apropiados. El fármaco puede permanecer con la denominación de medicamento nuevo por varios años. Mientras el producto tiene esta denominación, el fabricante tiene la obligación de comunicar cualquier información nueva con relación a su seguridad o eficacia.

Hasta hace algunos años los estudios clínicos completos se concentraban en países donde existe industria de investigación y desarrollo, en América Latina se realizaban estudios fase IV y los de carácter promocional; actualmente se observa un incremento en la realización de estudios fase II; III. Sin embargo, la falta de recursos capacitados dentro de las autoridades reguladoras y en las instituciones que realizan investigaciones, limitan el desarrollo en esta área. A la fecha, la mayoría de los países no cuenta con programas de inspección en la ejecución de ensayos clínicos, limitándose a la autorización de protocolos.

2.2.3 Medicamentos genéricos e intercambiabilidad

Existen cuatro categorías de especialidades medicinales: los medicamentos innovadores, las licencias o medicamentos similares autorizados por el laboratorio innovador; los medicamentos copia o similares y, por último, los medicamentos genéricos intercambiables.

El medicamento innovador contiene un principio activo nuevo y es aquel con el que se ha realizado una serie de investigaciones, desde su síntesis química hasta su uso clínico en humanos, sería el primero, el original. El lanzamiento de estos productos conlleva habitualmente un largo y complejo proceso de experimentación, lo cual los hace muy costosos a la hora de venderlos al público. Durante sus primeros años de existencia, estos medicamentos suelen estar a cargo de una sola marca o puede que se comparta con algunas empresas licenciarias, en función de las leyes de patentes de cada país.

Las licencias son medicamentos similares al original o innovador, pero fabricados por otros laboratorios, con autorización expresa del laboratorio investigador original. Se trata de una falsa competencia, siendo el mismo producto fabricado por dos laboratorios diferentes. Por eso, entre ellos, la diferencia de precios es prácticamente mínima.

Los medicamentos copia o similares, son la mayoría de los que se venden en Argentina, los mal denominados genéricos, ya que técnicamente no lo son. En realidad, se trata de especialidades farmacéuticas, que salen al mercado unos años después que el medicamento innovador, tienen el mismo principio activo, la misma dosis y forma farmacéutica (comprimidos recubiertos, cápsulas blandas, jarabes, etc.), pero puede variar en los excipientes y forma de fabricación. También deben cumplir criterios de calidad, autorizaciones por parte de las autoridades sanitarias para poder ser comercializados y basan sus datos de seguridad y eficacia terapéutica en las publicaciones científicas que existen sobre el principio activo luego de varios años de experiencia con dicha droga.

El medicamento genérico intercambiable, debe demostrar ser bioequivalente con el medicamento de referencia u original. Para que se dé el principio de bioequivalencia es necesario que el producto tenga el mismo principio activo, la misma dosis y forma farmacéutica, pero además, debe llegar al torrente sanguíneo en igual concentración y velocidad que el medicamento de referencia. Esto se puede medir a través de estudios de bioequivalencia, en los que se compara la administración de una misma dosis de un principio activo en condiciones experimentales similares. Si dichos estudios lo demuestran, significa entonces que los dos medicamentos son bioequivalentes, es decir, que sus efectos terapéuticos serán exactamente iguales.

La aparición de productos genéricos en el mercado, que se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, disminuye los costos asociados a la farmacoterapia, generando un efecto que beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo.

diseños permite el cálculo de la varianza entre sujetos y de la varianza debida a la interacción sujeto – formulación, como se puede observar en desarrollo de este capítulo. Luego se compararán resultados de ambos métodos realizando una aplicación a los datos experimentales de la bibliografía. Finalmente se expondrán las ventajas y desventajas de la utilización de estas metodologías.

La consolidación del mercado de las formulaciones genéricas ha sido una de las políticas más efectivas a la hora de regular el precio de los medicamentos, superando al control de precios por parte del Estado: el precio de un genérico varía entre el 3 y el 8% del precio del innovador, lo que implica un ahorro considerable tanto para los pacientes como para los sistemas de salud y los gobiernos (US Congressional Budget Office, 1998; Kees de Joncheere et al., 2003; FDA, 2004 y 2010).

La explicación del menor costo de esta clase de productos es que la inversión económica realizada por el laboratorio farmacéutico para su desarrollo y posterior comercialización es menor que en el caso de los medicamentos originales: no es necesario demostrar la eficacia ni la relación riesgo/beneficio del producto, descubrir la pauta terapéutica adecuada o los criterios de selección de los pacientes susceptibles de beneficiarse con el tratamiento (Zapater & Horga, 1999). Cabe aclarar que el precio de los medicamentos no disminuye únicamente por la menor inversión necesaria para su desarrollo. El precio baja, principalmente, porque surge la competencia cuando finaliza el monopolio del producto patentado. Si se exigieran los mismos estudios para las formulaciones genéricas que para el líder posiblemente el precio también bajaría, ya que el precio del producto líder está determinado por numerosos factores, no solo por el costo en tiempo y dinero de sus años de desarrollo (Giarcovich, 2001).

A los medicamentos no-innovadores no se les exige que repitan la misma batería de estudios que los innovadores, simplemente porque no es necesario, además de que éticamente no sería correcto repetir ensayos clínicos que fueran estrictamente necesarios (World Medical Association, 2004). Lo que sí es necesario, sin embargo, es garantizar la seguridad y la eficacia de dichos productos antes de permitir su comercialización.

El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, entonces, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de dos productos similares entre sí. Este intercambio se denomina "Intercambiabilidad de Medicamentos" si se produce durante un tratamiento, o

“Recetabilidad de Medicamentos” si se produce al inicio de un tratamiento terapéutico con un determinado fármaco.

La intercambiabilidad ha generado gran controversia, principalmente debido a que para garantizar completamente el cambio entre medicamentos durante la práctica clínica se debería demostrar que éstos son equivalentes terapéuticos (es decir, productos que luego de su administración en la misma dosis molar no muestran diferencias significativas en sus efectos terapéuticos, con respecto a eficacia y seguridad), pero eso no es posible, principalmente por sus implicancias éticas y por tratarse de estudios muy onerosos. La consecuencia es que la equivalencia terapéutica, en vez de ser demostrada, es inferida de una prueba donde se comparan las concentraciones que rinden dos medicamentos en el organismo, la *bioequivalencia*.

En la actualidad, los estudios de bioequivalencia constituyen la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de formulaciones genéricas. Dichos estudios consisten en demostrar que la curva temporal de niveles plasmáticos del principio activo contenido en la formulación genérica es equivalente a la curva temporal obtenida con el medicamento de referencia. Es decir, si se produce la “equivalencia farmacocinética” se asume que la misma equivalencia existirá en el plano farmacodinámico y –lo más importante– en la eficacia terapéutica (Zapater & Horga, 1999).

El hecho de no poder aplicar las conclusiones de los estudios clásicos de bioequivalencia a todos y cada uno de los individuos implica la necesidad de tomar ciertas precauciones al intentar sustituir un medicamento por una formulación bioequivalente, a pesar de ser ésta una práctica avalada en nuestro país por la Ley 25.649, de prescripción por nombre genérico o denominación común internacional. Al administrar un fármaco, se desarrolla un sistema individuo-medicamento variable, no solamente entre los distintos sujetos, sino incluso para un mismo individuo, debido a factores dependientes tanto del medicamento (variabilidad intra producto) como del sujeto (variabilidad intra

individual). Por lo tanto, en varios individuos de la población los medicamentos test (T) y referencia (R) podrían ser bioinequivalentes pero no intercambiables.

La FDA (es decir, el organismo gubernamental responsable de la aprobación de los productos genéricos en los Estados Unidos) ha dejado muy clara su posición: afirma que los métodos utilizados para aprobar las formulaciones genéricas son suficientemente rigurosos para que pacientes y profesionales de la salud esperen de los equivalentes genéricos el mismo efecto terapéutico que del producto de referencia (Henney, 1999). Más aún, la FDA sostiene que los intercambios pueden hacerse entre el producto líder y los genéricos, o entre los genéricos mismos, sin temor a que se produzca pérdida del efecto terapéutico o mayor toxicidad, y que no se requieren análisis adicionales en los pacientes que hayan experimentado un intercambio. Estas recomendaciones son válidas para todas las categorías terapéuticas, ya sea que se trate de drogas empleadas para infecciones menores o para patologías que pongan en riesgo la vida del paciente, tales como arritmias cardíacas, inmunosupresión para el trasplante de órganos o convulsiones. Las recomendaciones también se aplican a drogas consideradas de estrecho margen terapéutico.

Según las normativas legales vigentes en Argentina, los medicamentos genéricos son aquellos que están definidos por la Autoridad Sanitaria, con las normas técnicas que el producto debe satisfacer para asegurar calidad, seguridad y eficacia. Sin embargo, no se ha definido aún cuáles son las normas técnicas que deben cumplir los medicamentos durante su elaboración, por eso en el mercado argentino no existen los medicamentos genéricos o bioequivalentes, sino productos similares por su nombre genérico (nombre de la droga o DCI, Denominación Común Internacional).

En cuanto a la calidad de los productos similares que se venden en el país, cabe destacar que en el Artículo 2º del Decreto Nacional N° 150/92 (Capítulo II: Registro de Medicamentos Autorizados) se menciona que todos los medicamentos requieren la autorización previa de la Autoridad Sanitaria nacional (ANMAT) para ser comercializados. Este proceso de autorización implica una evaluación técnica y

administrativa del producto y se realiza mediante un procedimiento cuyo fin es garantizar que se cumplan las exigencias establecidas por la ley, es decir, que se cumplan las garantías de calidad, seguridad y eficacia. Para otorgar esta autorización, ningún criterio económico o de otro tipo debe ser tenido en cuenta, limitándose a la evaluación del producto en sus aspectos técnico-sanitarios. Es decir, que un medicamento no sea el original, no significa que no haya pasado por controles de calidad. Todos los medicamentos autorizados por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), satisfacen los requerimientos de calidad, seguridad y eficacia, pero técnicamente ninguna especialidad medicinal puede ser considerada como medicamento genérico hasta que no se mejoren ciertos vacíos legales de las normas que rigen actualmente la producción y comercialización de este tipo de productos.

2.2.4 Bioequivalencia en promedio

Como fue indicado en secciones anteriores, AUC representa el área bajo la curva concentración-tiempo y es la medida que se usa para evaluar bioequivalencia entre dos formulaciones. AUC se calcula utilizando la regla de los trapecios basada en la concentración de la sangre o plasma obtenida en distintos valores de tiempo.

Sean μ_T y μ_R las verdaderas medias para los productos test y referencia respectivamente. Si estas dos medias están “suficientemente cerca” las dos formulaciones son *bioequivalentes en promedio* (Hauck and Anderson, 1992). De acuerdo a la regla del $\pm 20\%$, el cociente de estas medias ($\frac{\mu_T}{\mu_R}$) debe estar contenido en el intervalo (80%;120%) con 90% de confianza para establecer bioequivalencia.

Para construir el intervalo del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$, dos modelos estadísticos pueden considerarse: el *modelo lineal* (o *modelo aditivo*) y el *modelo log-transformado* (o *modelo multiplicativo*).

Para el modelo aditivo, se puede construir un intervalo de confianza exacto del 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ basado en los datos originales. Luego se pueden convertir en un

intervalo para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ dividiendo por la media estimada de la referencia ($\hat{\mu}_R$) asumiendo que es la verdadera media μ_R .

La suposición para el modelo aditivo es la normalidad de las variables. Como AUC y Cmax son cantidades positivas, la distribución es normal pero truncada en cero. Este es un argumento válido en contra del modelo aditivo. La transformación de los datos utilizando logaritmo se analiza utilizando un modelo aditivo el cual es equivalente a analizar un modelo log-transformado. Bajo la suposición de normalidad de las variables, el modelo log-transformado provee de un intervalo exacto del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$. La FDA está a favor de este modelo.

A principios de 1970 los estadísticos objetaron que los tests de hipótesis usuales para bioequivalencia no eran apropiados (Metzler, 1974). El propósito de la bioequivalencia es verificar que dos formulaciones son realmente bioequivalentes. Por esta razón, desde el punto de vista de los estadísticos, era más apropiado revertir la hipótesis nula de la bioequivalencia y la hipótesis alternativa de no bioequivalencia.

Sean θ_1 y θ_2 dos límites conocidos de bioequivalencia y sea θ el parámetro desconocido de interés. Las hipótesis para testear bioequivalencia son las siguientes:

$$H_0 : \theta \leq \theta_1 \quad \text{o} \quad \theta \geq \theta_2 \qquad H_1 : \theta_1 < \theta < \theta_2$$

Este test puede ser descompuesto en dos test de hipótesis de una cola de la siguiente forma:

$$\begin{array}{ll} H_{0_1} : \theta \leq \theta_1 & H_{1_1} : \theta_1 < \theta \\ H_{0_2} : \theta \geq \theta_2 & H_{1_2} : \theta_2 > \theta \end{array}$$

El procedimiento de test de hipótesis para bioequivalencia en promedio basado en la hipótesis de intervalo fue propuesto por Schuirman (1981,1987) y Anderson and Hauck (1983).

Como cada sujeto puede diferir en su respuesta a una droga, las varianzas dentro y entre sujetos pueden proveer información para establecer bioequivalencia. Para remover la varianza dentro del sujeto en la comparación de biodisponibilidad entre dos

formulaciones, se considera un diseño de crossover. Este diseño es el aceptado por la FDA.

El diseño de crossover más usual para comparar dos formulaciones es el de dos períodos y dos secuencias, conocido como el diseño estándar 2x2. En este diseño, cada sujeto es asignado aleatoriamente a la secuencia RT o TR en dos períodos. Es decir, el sujeto con RT (TR) recibe la formulación R (T) en el primer período y la formulación T (R) en el segundo. Los períodos están separados por un adecuado período de lavado (washout) lo suficientemente largo como para que la droga recibida en el primer período esté completamente metabolizada o eliminada del organismo. Este diseño es el preferido por la FDA.

Cuando están presentes los efectos carryover, el diseño estándar 2x2 no es el aconsejado ya que no provee las estimaciones de algunos efectos fijos. Más aún, las varianzas dentro del sujeto (σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2) en diseños 2x2 no pueden ser estimadas en forma directa e independiente de los datos observados ya cada sujeto recibe cada una de las formulaciones sólo una vez durante el estudio. En otras palabras, no hay replicaciones de cada formulación en cada sujeto.

Para evitar las estas propiedades indeseables, diseños de orden mayor a dos deben ser usados. Un diseño de orden mayor a dos para dos tratamientos es un diseño de crossover en el cual la cantidad de períodos es mayor a la cantidad de formulaciones que deben ser comparadas o bien el número de secuencias es mayor al número de formulaciones que deben ser comparados.

2.3– Conclusiones del capítulo

Los desafíos a los cuales se enfrenta la industria farmacéutica son muchos. Los laboratorios nacionales cuentan con oportunidades para ganar mercados externos todavía no explorados y para consolidar su posicionamiento en los mercados ya abiertos. Además hay una gran necesidad de contar con una normativa que impulse a los laboratorios a hacer estudios de bioequivalencia en los medicamentos genéricos, la que facilitaría el ingreso de medicamentos argentinos en mercados más exigentes.

Para ello se necesitaría una mayor interacción en actividades de I+D entre los centros de conocimiento estatales (universidades e institutos científicos) y los laboratorios privados. En particular, sería sumamente importante invertir en actividades de I+D sobre drogas para prevenir y combatir patologías regionales.

Para lograr una mayor capitalización de la industria farmacéutica nacional con el fin de reducir la brecha competitiva con otros países son necesarias mayores inversiones tendientes a la compra de bienes de capital y la construcción y remodelación de las plantas industriales.

Como se desarrolló en la primera sección de este capítulo, la evaluación económica del medicamento empezó a difundirse en los años 90, siendo cada vez más los países que, junto a la evaluación clínica, recomiendan y exigen la económica para una mejor toma de decisiones.

No hay una metodología estandarizada a nivel internacional para la evaluación económica, como sí la hay para la evaluación clínica, y la influencia de la misma en la toma de decisiones es moderada.

La evaluación económica de medicamentos utiliza métodos de investigación de diversas ciencias médicas y sociales, principalmente la economía y la epidemiología, para estimar los costos del medicamento y los beneficios que aporta respecto a otros medicamentos o alternativas terapéuticas. Las diferentes formas de análisis proporcionan la instrumentación necesaria para poder comprobar con argumentos sólidos el auténtico impacto económico del medicamento.

Pero para desarrollar una evaluación económica fidedigna es importante rescatar qué estudios se realizan en la Argentina, es por ello que en la segunda sección de este capítulo se observó que si bien en nuestro país se realizan estudios para las cuatro fases de análisis clínicos, la mayoría de los recursos de investigación y desarrollo se focaliza en ensayos sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos, aceptando la regulación actual para la evaluación de un medicamento el criterio de Bioequivalencia Promedio.

Un medicamento similar es aquel que contiene el mismo principio activo que el producto original o innovador, en la misma dosis y que está destinado a la misma ruta de administración; un producto innovador, líder o de marca es aquel que se ha autorizado y comercializado en base a un dossier completo que incluye datos químicos, biológicos, farmacéuticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, tanto de eficacia como de seguridad. Para los estudios comparativos, éste debería ser el producto de referencia (García & Gandia, 2001).

En la actualidad los estudios de bioequivalencia constituyen la metodología aceptada por la mayoría de las agencias regulatorias de medicamentos para autorizar la comercialización de formulaciones genéricas. Por eso se desarrolló en la parte final de este capítulo toda la metodología sobre bioequivalencia en promedio.

CAPÍTULO III

BIOEQUIVALENCIA PARA DISEÑOS REPLICADOS

Introducción

En el capítulo anterior se explicó que el desarrollo de un medicamento se divide en dos etapas. La etapa preclínica, en la que se identifica una droga o molécula relacionada con cierta patología, se desarrolla y se verifica su interacción con el sitio de interés donde se busca que actúe. La etapa clínica se divide en fases: Fase I (seguridad), Fase II (eficacia), Fase III (eficacia comparativa) y Fase IV (farmacovigilancia).

En Argentina, si bien se realizan estudios para las cuatro fases de análisis clínicos, la mayoría de los recursos de investigación y desarrollo se destinan a la Fase III, que se focaliza en ensayos sobre pacientes sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos.

En esta etapa la regulación actual acepta para la evaluación de un medicamento el criterio de Bioequivalencia Promedio (BA) el cual sólo prueba la bioequivalencia en medias. Pero esa métrica no controla las varianzas de ambas formulaciones y no tiene en cuenta una posible interacción sujeto – formulación. Por lo tanto, la FDA (Food and Drug Administration) propone el uso de diseños replicados.

En la primera sección de este capítulo se realizará una descripción de la metodología para la evaluación de bioequivalencia en promedio con diseños replicados para luego aplicar los distintos métodos a los datos experimentales de la bibliografía.

En la segunda sección se presentarán los procedimientos para el cálculo de bioequivalencia individual los cuales también se aplicarán a los datos de la bibliografía.

Finalmente se realizará una comparación de ambos métodos y se concluirá en término de las investigaciones actuales.

3.1 – Bioequivalencia en promedio en diseños replicados

La unidad experimental en estudios de bioequivalencia es el sujeto. Los sujetos son en general voluntarios sanos con edad, peso y altura comprendidos en un rango preestablecido. Todos los sujetos deben ser sometidos a una revisión médica para establecer si padecen algún tipo de enfermedad que impacte en el estudio de la droga en cuestión.

En los diseños de crossover replicados, cada sujeto recibe la droga dos veces. Los sujetos se distribuyen aleatoriamente en alguna de las secuencias del tratamiento. Cada sujeto se estudia en cuatro períodos y recibe cada formulación dos veces a lo largo del estudio. En forma similar a lo que se hace en un estudio de crossover de dos períodos, un período de lavado adecuado a la droga bajo estudio (de al menos 5 vidas medias) debe separar cada uno de los períodos de tratamiento. La concentración plasmática en el tiempo se mide después de cada administración de la droga para obtener las medidas AUC y C_{max} .

El error de tipo I es rechazar una hipótesis cuando en realidad es verdadera, es decir, concluir que dos formulaciones son bioequivalentes cuando en realidad no lo son. La probabilidad de cometer este error es lo que se denomina “alpha” y no es otra cosa que la regulación del riesgo. Los test de una cola que se utilizan para estudios de bioequivalencia tienen un nivel de significación del 5% (es decir, $\alpha = 0,05$) y corresponden a intervalos del 90% de confianza.

La potencia de un test es la probabilidad de rechazar una hipótesis cuando en realidad es falsa, es decir, demostrar que dos formulaciones son bioequivalentes cuando en realidad lo son. Los sponsors están interesados en maximizar sus chances de éxito pero sujetos a restricciones presupuestarias. Por lo tanto, el tamaño de la muestra es sumamente importante. En estudios con diseños replicados se puede reducir el número de sujetos casi al 50% (FDA Guidance, 2001; Patterson and Jones, 2002). Debe notarse igualmente que el número de dosis que se estudia (y la cantidad de muestras de sangre) es similar al de un crossover de dos períodos. Además, el estudio puede tener una duración mayor en un diseño de 4 períodos que en uno de dos.

CAPÍTULO I

DINÁMICA DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

Introducción

La industria farmacéutica es uno de los mercados de bienes más complejos debido a la cantidad de actores en él involucrados y a la diversidad de roles que estos asumen en el proceso que va desde la producción hasta el consumo. Estas características lo hacen difícil de comparar con otros sectores. Por su alto ritmo en innovación se asemeja al mercado informático, por la diversidad de los productos, tamaños y complejidades de las empresas productoras se podría asemejar a la industria alimenticia. Por el volumen de facturación podría ser comparable a la industria bélica. Por la cantidad de intermediaciones y en especial de actores que participan en su financiación, es muy similar al sector de los servicios médicos (Alomar et al, 2005)

El ambiente en que se desarrolla la industria farmacéutica se caracteriza por ser altamente competitivo. Las compañías líderes compiten por la diferenciación de producto y el desarrollo de drogas que presentan mayor potencial (“laboratorios innovadores”). A su vez, estas empresas se enfrentan a una fuerte competencia por parte de laboratorios que producen medicamentos genéricos. Estos invierten escasos recursos en I+D (Investigación y Desarrollo), y se benefician con la producción de drogas cuyas patentes han expirado, o aprovechan los vacíos legales existentes en este aspecto (laboratorios “no innovadores”). En este caso, ofrecen productos a precios inferiores, debido a una menor estructura de costos, lo cual dificulta más aún la situación para las firmas innovadoras. (BDO Becher y Asoc, 2013)

En términos generales, la cadena de valor de la industria farmacéutica se compone por tres eslabones: i) los laboratorios, que llevan a cabo actividades de I+D y producción de moléculas básicas, principios activos y medicamentos, ii) la distribución, cuyos principales agentes son las distribuidoras y droguerías, y iii) la venta o reparto final, a

3.1.1 Diseños de orden mayor a dos para dos tratamientos

En este capítulo se considerarán las propiedades de diseños de orden mayor a dos para dos tratamientos. Un diseño de crossover de orden mayor a dos se define como un diseño donde el número de períodos es mayor a dos o bien el número de secuencias es mayor que el número de tratamientos que se comparan.

El diseño estándar de crossover de dos períodos dos secuencias no es útil en presencia de efecto carryover. Además, no provee de estimadores independientes para las varianzas dentro de los sujetos (within subject variance). Para salvar estas desventajas, en la práctica, se considera el uso de diseños de orden mayor a dos.

Un rasgo de este tipo de diseño es que no es necesario asumir que los efectos del sujeto son variables aleatorias con el fin de testear la diferencia entre los efectos carryover. Aunque al principio se puede cubrir la información directa del tratamiento desde la variación entre sujetos, es sumamente difícil probar que vale la pena debido a las diferencias entre sujetos típicas de las pruebas crossover.

Consecuentemente, con el fin de comparar diseños se asume que los efectos de los sujetos son fijos y que los errores dentro de los sujetos (within subject errors) son independientes con media cero y varianza σ^2 .

Otro punto importante es la forma en que los efectos pueden ser estimados mediante los contrastes dentro de los sujetos. Con el fin de hacer esto primero se debe determinar cuántos grados de libertad están disponibles y luego determinar los contrastes que están asociados a esos grados de libertad.

Si un diseño tiene s secuencias y p períodos, entonces hay $s \cdot p$ medias de períodos. Por lo tanto, hay $(s \cdot p - 1)$ grados de libertad entre estas medias, los cuales pueden dividirse en $(s - 1)$ entre grupos, $(p - 1)$ entre períodos y $(s - 1) \cdot (p - 1)$ para los efectos de la interacción grupo por período. Este último grupo contiene los grados de libertad asociados a los efectos de mayor interés. Aunque este conjunto de grados de libertad puede ser particionado de distintas formas, siempre tendremos en cuenta estos tres conjuntos básicos: (a) el efecto directo de los tratamientos, (b) la interacción directa del

período y los efectos carryover, (c) otros efectos que no son de interés directo asociados con la interacción grupos y períodos.

En algunos diseños los efectos asociados con los grados de libertad en (b) pueden ser divididos en otros efectos, y por lo tanto se deberá elegir qué términos deberán incluirse en el modelo.

En resumen, se deben identificar los grados de libertad que están asociados a los efectos de interés y luego formular un modelo que particione estos grados de libertad.

El diseño de crossover no replicado convencional, como el estándar dos formulaciones, dos períodos, dos secuencias, puede ser usado para generar datos donde se comparen ABE y PBE

El diseño de crossover replicado puede ser usado indistintamente qué aproximación se ha seleccionado para establecer bioequivalencia, aunque no es necesario para ABE o PBE. Estos diseños son necesarios para aproximar IBE ya que permiten la estimación de la varianza en el sujeto de T y R y la componente de la varianza de la interacción sujeto formulación.

El siguiente diseño de cuatro períodos dos secuencias dos formulaciones es el recomendado para estudios de bioequivalencia replicados (FDA Guidance, 2001)

| | | Período | | | |
|-----------|---|----------|----------|----------|----------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Secuencia | 1 | T | R | T | R |
| | 2 | R | T | R | T |

Para este diseño el mismo conjunto de T y R debe ser usado para la administración replicada. Cada período debe ser separado por un adecuado período de lavado.

Los efectos fijos que usualmente se incluyen en un análisis estadístico son secuencia, período y tratamiento (formulación). El número de grados de libertad atribuible a cada efecto fijo es generalmente igual al número de niveles del efecto menos uno. Por eso, en el caso del diseño de dos secuencias cuatro períodos habrá un grado de libertad para la secuencia (2-1), tres grados de libertad para el período (4-1) y un grado de libertad para

el tratamiento (2-1) dando un total de cinco grados de libertad para el total de los efectos fijos (1+3+1). Estos 5 grados de libertad difieren de los 7 grados de libertad que tiene el modelo, por lo tanto se dice que es *no saturado*. Para lograr un modelo *saturado* se podría agregar a los tres efectos fijos principales (secuencia, período y tratamiento), por ejemplo, el efecto de la interacción secuencia-tratamiento y el efecto de la interacción secuencia- período.

Si el diseño de crossover replicado sólo tiene dos secuencias, el uso de los tres efectos principales en el modelo de efectos fijos o el uso del modelo saturado prácticamente no tienen diferencia.

Se considera el siguiente modelo de cuatro períodos dos formulaciones cuatro secuencias (FDA Guidance, 2001)

| | | Período | | | |
|-----------|---|---------|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Secuencia | 1 | T | R | R | T |
| | 2 | R | T | T | R |
| | 3 | T | T | R | R |
| | 4 | R | R | T | T |

Si el diseño de crossover replicado contiene más de dos secuencias, el modelo de efectos fijos generalmente produce una estimación diferente de $\mu_T - \mu_R$ con respecto al modelo saturado, a menos que el número de sujetos en cada secuencia sea el mismo. Además, la estimación de la varianza por el método de los momentos es eficiente sólo para el modelo saturado mientras que para el modelo de efectos fijos el estimador más eficiente debería incluir en el modelo alguna componente entre secuencias, complicando el modelo.

Por eso el uso de diseños con sólo dos secuencias minimiza o evita ciertas ambigüedades con respecto al método de estimación de la varianza elegido o al modelo de efectos fijos que se considere.

La única razón para usar un modelo replicado de cuatro secuencias cuatro períodos es que se piense que es el óptimo si se incluye el efecto carryover.

i) Modelo

Se considera el siguiente modelo estadístico el cual corresponde a un diseño de 4 períodos con igual número de replicaciones de T y R en cada secuencia s . Se asume que los efectos carryover están ausentes (la respuesta a una formulación administrada en un período particular del diseño no está afectada por la formulación administrada en períodos anteriores) o bien son iguales para cada formulación (se consideran dentro del efecto del período)

$$Y_{ijkl} = \mu_k + \gamma_{ikl} + \delta_{ijk} + \varepsilon_{ijkl}$$

$i = 1, \dots, s$ secuencia

$j = 1, \dots, n_i$ sujeto de la secuencia i

$k = T, R$ formulación

$l = 1, 2$ replicación de la formulación k en la secuencia i

Y_{ijkl} = respuesta en la secuencia i del sujeto j con la formulación k en la replicación l .

μ_k = media de la formulación k

γ_{ikl} = efecto fijo en la secuencia i de la formulación k en la replicación l (*efecto fijo de la formulación*)

δ_{ijk} = efecto aleatorio en la secuencia i del sujeto j con la formulación k (*random subject effect*)

ε_{ijkl} = error aleatorio en la secuencia i del sujeto j con la formulación k en la replicación l (*withing subject random error*)

δ_{ijk} y ε_{ijkl} son mutuamente independientes.

ε_{ijkl} son independientes e idénticamente distribuidas

$$\varepsilon_{ijkl} \sim N(0, \sigma_{wk}^2)$$

σ_{wk}^2 = varianza dentro del sujeto para la formulación k (*within subject variance*)

$m_{ij} = \begin{pmatrix} \mu_R + \delta_{ijR} \\ \mu_T + \delta_{ijT} \end{pmatrix}$ son independientes y tienen distribución

$$m_{ij} \sim N \left[\begin{pmatrix} \mu_R \\ \mu_T \end{pmatrix}; \begin{pmatrix} \sigma_{BR}^2 & \rho \sigma_{BT} \sigma_{BR} \\ \rho \sigma_{BT} \sigma_{BR} & \sigma_{BT}^2 \end{pmatrix} \right]$$

Es decir,

$$Var(\delta_{ijR}) = \sigma_{BR}^2 \quad Var(\delta_{ijT}) = \sigma_{BT}^2 \quad Cov(\delta_{ijR}, \delta_{ijT}) = \rho \sigma_{BT} \sigma_{BR} = \sigma_{BTR} = w_{RT}$$

$\sigma_{Bk}^2 =$ varianza entre sujetos para la formulación k (*between subject variance*)

Bajo este modelo, $Var(\delta_{ijT} - \delta_{ijR}) = \sigma_D^2$ donde σ_D^2 es la varianza interacción sujeto formulación (*subject by formulation interaction variance*)

Para evitar la sobreparametrización se aplica la siguiente restricción:

$$\sum_{i=1}^s \sum_{l=1}^2 \gamma_{ikl} = 0$$

Este modelo se puede resolver utilizando el Modelo Lineal Generalizado (correspondiente a la aproximación por el método de los momentos), máxima verosimilitud o máxima verosimilitud restringida.

ii) Datos experimentales

Datos de la literature correspondientes a Ekbohm, G. y Melander, H. (1989) "The subject by formulation interaction as a criterion of interchangeability of drugs". *Biometrics*, **45**, 1249 – 1254.

El estudio de dos secuencias cuatro períodos compara dos tabletas genéricas de furosemide: Lasix (test) y Furix (referencia).

Furosemide es un diurético utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y edemas.

En la tabla dada a continuación se resumen los datos obtenidos del área bajo la curva ($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}$) de las dos formulaciones en ambas ocasiones.

Tabla 15: Furosemide

| Sujeto | Secuencia | Test 1 | Test 2 | Referencia 1 | Referencia 2 |
|--------|-----------|--------|--------|--------------|--------------|
| 1 | TRTR | 164.9 | 162.4 | 137.3 | 110.9 |
| 2 | TRTR | 268.9 | 234.9 | 166.7 | 209.4 |
| 3 | RTRT | 147.2 | 109.2 | 184.3 | 91.2 |
| 4 | TRTR | 95.0 | 108.0 | 107.8 | 173.4 |
| 5 | RTRT | 175.7 | 183.7 | 173.5 | 146.5 |
| 6 | RTRT | 161.0 | 207.1 | 194.7 | 153.7 |
| 7 | RTRT | 168.8 | 241.9 | 151.3 | 189.9 |
| 8 | TRTR | 62.3 | 127.7 | 190.4 | 189.8 |

Datos de la literature correspondientes a Ryde, M.; Huitfeldt, B.; Pettersson, R. (1991) Relative bioavailability of Olsalazine from tables and capsules: a drug targeted for local effect in the colon. *Biopharm & Drug Disposition*, **12**, 233-246.

El estudio de dos secuencias cuatro períodos compara las tabletas (test) y las cápsulas (referencia) de una prodroga de olsalazine (OLZ) para la biodisponibilidad local de ácido N – acetil – 5 – aminosalicílico (ac – 5 – ASA) en colon.

Olsalazine es una droga antiinflamatoria usada para tratar la colitis ulcerosa.

Originalmente este estudio comenzó como un diseño estándar crossover de dos secuencias dos períodos en 10 voluntarios sanos (Estudio A) con un periodo de lavado de un mes entre tratamientos. Luego, debido a la alta variabilidad, se decidió repetir el estudio en los mismos sujetos seis meses después utilizando el mismo esquema de

aleatorización pero cambiando el orden de de los tratamientos (Estudio B). Se debe notar que el sujeto 5 no participó del Estudio B.

Las dosis orales fueron de 1g (2,89 mmol) de OLZ en cápsulas (R) y tabletas (T). En la tabla dada a continuación se resumen los datos obtenidos del área bajo la curva ($\mu M \cdot h$) de ac-5-ASA.

Tabla 16: Olsalazine

| Secuencia | Sujeto | Estudio A | | Estudio B | |
|-----------|--------|-----------|------------|-----------|------------|
| | | Período I | Período II | Período I | Período II |
| TRRT | 1 | 106.3 | 36.4 | 94.7 | 58.9 |
| | 2 | 149.2 | 107.1 | 104.6 | 119.4 |
| | 3 | 134.8 | 155.1 | 132.5 | 122.0 |
| | 4 | 108.1 | 84.9 | 33.2 | 24.8 |
| | 5 | 92.3 | 98.5 | ----- | ----- |
| RTTR | 6 | 85.0 | 92.8 | 81.9 | 59.5 |
| | 7 | 64.1 | 112.8 | 70.4 | 55.2 |
| | 8 | 15.3 | 30.1 | 22.3 | 17.5 |
| | 9 | 77.4 | 67.6 | 72.9 | 48.9 |
| | 10 | 102.0 | 106.1 | 67.9 | 70.4 |

Datos de la literature correspondientes a Esinhart, J.D.; Chinchilli, V.M. (1994) Extension to the use of tolerance intervals for the assessment of individual bioequivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 4, 39-52.

En este estudio, realizado en 23 sujetos sanos, se utilizó un diseño crossover de cuatro secuencias cuatro períodos para determinar si la formulación test podía considerarse bioequivalente a la formulación referencia de Verapamil.

Verapamil, droga que se usa para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial elevada), angina (dolor del pecho), y algunos trastornos del ritmo cardíaco.

En la tabla dada a continuación se resumen los datos obtenidos del área bajo la curva ($ng \cdot l^{-1} \cdot h$) de las dos formulaciones.

Tabla 17: Verapamil

| Área bajo la curva | | | | | |
|--------------------|-----------|--------|--------|--------------|--------------|
| Sujeto | Secuencia | Test 1 | Test 2 | Referencia 1 | Referencia 2 |
| 1 | TRTR | 165.45 | 318.43 | 270.44 | 185.37 |
| 2 | RTRT | 318.44 | 233.51 | 299.59 | 594.41 |
| 3 | TRRT | 319.01 | 212.61 | 210.33 | 332.87 |
| 4 | RTTR | 548.33 | 502.86 | 418.94 | 655.63 |
| 5 | TRTR | 273.24 | 393.62 | 629.80 | 482.12 |
| 6 | RTRT | 154.97 | 176.62 | 279.47 | 263.47 |
| 7 | TRRT | 237.68 | 303.26 | 323.68 | 301.66 |
| 8 | RTTR | 600.59 | 522.57 | 318.14 | 314.21 |
| 9 | TRTR | 197.89 | 140.54 | 251.37 | 115.24 |
| 10 | RTRT | 292.85 | 144.20 | 390.48 | 275.97 |
| 11 | TRRT | 612.90 | 514.90 | 448.88 | 883.06 |
| 12 | RTTR | 240.80 | 343.65 | 156.62 | 191.39 |
| 13 | TRTR | 217.36 | 185.01 | 185.30 | 272.20 |
| 14 | RTRT | 469.05 | 297.56 | 407.60 | 482.65 |
| 15 | TRRT | 100.18 | 137.65 | 113.60 | 120.23 |
| 16 | RTTR | 54.19 | 151.00 | 66.86 | 82.30 |
| 17 | TRTR | 665.87 | 333.79 | 442.46 | 277.27 |
| 18 | RTRT | 281.96 | 178.56 | 351.88 | 293.22 |
| 19 | TRRT | 277.50 | 191.85 | 167.04 | 235.89 |
| 20 | RTTR | 511.24 | 447.99 | 240.68 | 303.57 |
| 21 | TRTR | 611.83 | 255.66 | 711.83 | 396.34 |
| 22 | RTRT | 203.73 | 284.17 | 125.98 | 294.89 |
| 23 | TRRT | 849.39 | 292.26 | 763.20 | 517.79 |

3.1.2 Procedimientos inferenciales para ABE en diseños replicados

La regla de decisión para determinar bioequivalencia en promedio para diseños replicados es igual a la de un diseño crossover de dos periodos.

Sea μ_T y μ_R las medias poblacionales de AUC (o bien, C_{max}) cuando los sujetos son tratados con T y R respectivamente.

El clásico intervalo de $(1-2\alpha)\times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - t_{\alpha;gl} \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)} \quad (1)$$

$$U_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R + t_{\alpha;gl} \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)}$$

donde gl son los grados de libertad de una variable aleatoria con distribución t de Student (observemos que si $T \sim t_{gl}$ entonces $P(T > t_{\alpha;gl}) = \alpha$)

Este intervalo puede ser convertido en un intervalo de $(1-2\alpha)\times 100\%$ de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ dividiendo por $\hat{\mu}_R$ (considerando a $\hat{\mu}_R$ como la verdadera media de la referencia). Por lo tanto:

$$L_2 = \left(\frac{L_1}{\hat{\mu}_R} + 1 \right) \times 100\% \quad (2)$$

$$U_2 = \left(\frac{U_1}{\hat{\mu}_R} + 1 \right) \times 100\%$$

Luego, se concluye que existe bioequivalencia en promedio si se satisface $(\theta_L = -0,2\mu_R ; \theta_U = 0,2\mu_R ; \delta_L = 80\% ; \delta_U = 120\%)$:

$$(L_1, U_1) \subset (\theta_L, \theta_U) \quad \text{o bien} \quad (L_2, U_2) \subset (\delta_L, \delta_U) \quad (3)$$

Schuirman (1981, 1987) introdujo el uso de test de hipótesis para establecer bioequivalencia, siendo las hipótesis a testear:

$$H_0 : \mu_T - \mu_R \leq \theta_L \quad \text{o} \quad \mu_T - \mu_R \geq \theta_U \quad H_1 : \theta_L < \mu_T - \mu_R < \theta_U$$

donde $\theta_L = -0,2\mu_R$ y $\theta_U = 0,2\mu_R$

Este test puede ser descompuesto en dos tests de una cola (TOST: *two one – sided tests*):

$$H_{0_1} : \mu_T - \mu_R \leq \theta_L \qquad H_{1_1} : \theta_L < \mu_T - \mu_R \qquad (4)$$

$$H_{0_2} : \mu_T - \mu_R \geq \theta_U \qquad H_{1_2} : \theta_U > \mu_T - \mu_R$$

Bajo la hipótesis de normalidad de las variables, se rechazan las hipótesis nulas si:

$$T_L = \frac{\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - \theta_L}{\sqrt{\hat{Var}(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)}} > t_{\alpha; gl} \qquad \text{y} \qquad T_U = \frac{\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - \theta_U}{\sqrt{\hat{Var}(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)}} < -t_{\alpha; gl} \qquad (5)$$

Se establece bioequivalencia en promedio sí y sólo si se rechazan ambas hipótesis nulas con un nivel de significación α .

Si los datos están transformados, es decir, si μ_T y μ_R son las medias poblacionales del $\ln(AUC)$ (o bien, $\ln(C_{max})$) cuando los sujetos son tratados con T y R respectivamente, ABE se demuestra si el intervalo del $(1-2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$ dado en (1) se encuentra dentro de los límites de aceptación de $-\ln(1,25) = -0,2231$ y $\ln(1,25) = 0,2231$ (FDA Guidance, 1992, 2001, 2002), conocida como la regla del $\pm 20\%$.

Al aplicar la función exponencial, es decir, en la escala natural, ABE se demuestra si hay suficiente evidencia para asegurar:

$$0,80 \leq \exp(\mu_T - \mu_R) \leq 1,25 \qquad (6)$$

En efecto, si se considera a $\tilde{\mu}_T$ y $\tilde{\mu}_R$ como las medias poblacionales de los datos sin transformar, se obtiene:

$$-\ln(1,25) < \mu_T - \mu_R < \ln(1,25)$$

$$-\ln(1,25) < \ln \tilde{\mu}_T - \ln \tilde{\mu}_R < \ln(1,25)$$

$$-\ln(1,25) < \ln \left(\frac{\tilde{\mu}_T}{\tilde{\mu}_R} \right) < \ln(1,25)$$

$$\exp[-\ln(1,25)] < \exp \left[\ln \left(\frac{\tilde{\mu}_T}{\tilde{\mu}_R} \right) \right] < \exp[\ln(1,25)]$$

cargo de hospitales, clínicas, sanatorios, farmacias, supermercados y otros actores de menor peso.

Adicionalmente, a lo largo de toda la cadena intervienen diferentes agentes de gestión y mecanismos de financiación (mandatarias, obras sociales, empresas de medicina prepaga, mutuales, aseguradoras, planes asistenciales, etc.), como así también de regulación y control por parte del Estado o de entidades civiles de diverso tipo (Schiavone y Ríos, 2013)

Es importante destacar que la cadena de valor se estructura en torno a la figura de los laboratorios, quienes establecen los lineamientos en cuanto a precios, márgenes de comercialización, mecanismos de financiamiento, y retribuciones a droguerías y farmacias.

En particular, los laboratorios son los principales responsables de la formación del precio del medicamento, el cual se da a conocer a través del manual farmacéutico⁴. Si bien este precio de venta al público es de carácter sugerido, es empleado por el resto de los actores como referencia para calcular y analizar los diferentes descuentos y márgenes de compra y venta. A su vez, los consumidores finales y los organismos de control se valen de dicha información para optimizar sus decisiones de consumo y garantizar la eficiencia en los mecanismos de mercado, respectivamente (BDO Becher y Asoc, 2013).

En Argentina la industria farmacéutica ha sido una de las ramas industriales más dinámica de la economía en los últimos 30 años.

En los noventa, con la desregulación y la minimización de las intervenciones por parte del estado, se produjeron importantes cambios en las reglas de juego correspondientes a las políticas de medicamentos. Es decir, esta dinámica desreguladora no discriminó al mercado argentino de medicamentos. Entre las transformaciones que sufrió el sector se puede remarcar la eliminación del control de precios en los medicamentos; el proceso de apertura externa de la economía, a través de una reducción de la protección

⁴Es importante resaltar que el precio de venta al público es, en promedio, un 75% más elevado que el precio de salida del laboratorio

$$0,80 \leq \frac{\tilde{\mu}_T}{\tilde{\mu}_R} \leq 1,25 \quad (7)$$

Se observa que la simetría del intervalo de confianza es en la escala logarítmica y no en la escala natural.

Cuando se utilizan datos transformados por logaritmo, las hipótesis a testear para TOST son:

$$\begin{aligned} H_{0_1} : \mu_T - \mu_R &\leq -\ln 1,25 & H_{1_1} : -\ln 1,25 < \mu_T - \mu_R & \quad (8) \\ H_{0_2} : \mu_T - \mu_R &\geq \ln 1,25 & H_{1_2} : \ln 1,25 > \mu_T - \mu_R & \end{aligned}$$

3.1.3 Métodos de estimación de ABE para diseños replicados

En esta sección se presentarán distintos procedimientos de estimación. Primero se desarrollará el método que Chow y Liu proponen en su libro *Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies* (1992) en el que se asume que la varianza sujeto – formulación es nula. Luego, se presentará el *método de los momentos* el cual provee de estimadores insesgados e independientes de la diferencia de medias

($\delta = \mu_T - \mu_R$) y de la varianza ($\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$). Finalmente, se discutirá el

método de *aproximación asintótica* basado en los estimadores de máxima verosimilitud restringida (REML). Este método permite encontrar estimadores de cada uno de los componentes de la varianza.

A continuación se enuncian las notaciones y definiciones que se usarán en las siguientes secciones para el cálculo de los estimadores y sus varianzas.

Recordar que s representa la cantidad de secuencias, n_i el número de sujetos en la

secuencia i y $n - s = \left(\sum_{i=1}^s n_i \right) - s$

$$Y_{ijT\bullet} = \frac{1}{2} (Y_{ijT1} + Y_{ijT2})$$

$$Y_{ijR\bullet} = \frac{1}{2} (Y_{ijR1} + Y_{ijR2})$$

$$\bar{Y}_{i \cdot k \cdot} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \left[\frac{1}{2} \sum_{l=1}^2 Y_{ijkl} \right] = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ijk \cdot}$$

$$I_{ij} = Y_{ijT \cdot} - Y_{ijR \cdot}$$

$$\bar{I}_{i \cdot} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} I_{ij}$$

$$T_{ij} = Y_{ijT1} - Y_{ijT2}$$

$$\bar{T}_{i \cdot} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} T_{ij}$$

$$R_{ij} = Y_{ijR1} - Y_{ijR2}$$

$$\bar{R}_{i \cdot} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij}$$

$$\hat{\mu}_k = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \bar{Y}_{i \cdot k \cdot} \quad k = T, R \quad (9)$$

$$\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \left[\frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} I_{ij} \right] \quad (10)$$

$$M_I = \hat{\sigma}_I^2 = \frac{1}{n-s} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (I_{ij} - \bar{I}_{i \cdot})^2 \quad (11)$$

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 = \frac{1}{2(n-s)} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (T_{ij} - \bar{T}_{i \cdot})^2 \quad (12)$$

$$M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 = \frac{1}{2(n-s)} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (R_{ij} - \bar{R}_{i \cdot})^2 \quad (13)$$

Se demuestra que los estimadores $\hat{\delta}$, M_I , M_T y M_R de $\delta = \mu_T - \mu_R$,

$\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$, σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 , respectivamente, son insesgados e independientes

(Patterson and Jones, 2001). En efecto, $\hat{\delta}$ y M_I son independientes basado en resultados de Fisher (1928) y Student (1908). Por otro lado, como M_T y M_R provienen de observaciones normales multivariadas independientes, bajo el modelo propuesto también son independientes.

Además (Chinchilli and Esinhart, 1996):

$$\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R \sim N \left(\delta; \sqrt{\frac{\sigma_I^2}{s^2} \sum_{i=1}^s \frac{1}{n_i}} \right)$$

$$M_I = \hat{\sigma}_I^2 \sim \frac{\sigma_I^2 \chi_{n-s}^2}{n-s}$$

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 \sim \frac{\sigma_{WT}^2 \chi_{n-s}^2}{n-s}$$

$$M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 \sim \frac{\sigma_{WR}^2 \chi_{n-s}^2}{n-s}$$

Consecuentemente $\hat{\delta}$ es un estimador insesgado de $\delta = \mu_T - \mu_R$ (Vonesh and Chinchilli, 1997). Si definimos $\sigma^2 = \sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2$ y $r^2 = \frac{1}{s^2} \sum_{i=1}^s \frac{1}{n_i}$, entonces:

$$E(\hat{\delta}) = \mu_T - \mu_R$$

$$Var(\hat{\delta}) = r^2 \sigma^2 = r^2 \left(\sigma_D^2 + \frac{\sigma^2}{2} \right) \quad (14)$$

Si el diseño es de dos secuencias y cuatro períodos entonces $r^2 = \frac{1}{4} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)$ y si el diseño es de cuatro secuencias y cuatro períodos entonces $r^2 = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4} \right)$

Se observa que replicar las mediciones en cada sujeto reduce el error en un factor igual al número de repeticiones. Por ejemplo, en un diseño de crossover de dos períodos la varianza de la media de cada una de las formulaciones es $\sigma_{Bi}^2 + \sigma_{Wi}^2$ ($i = T, R$) donde σ_{Bi}^2 es la varianza entre sujetos y σ_{Wi}^2 es la varianza dentro del sujeto (error). En un diseño replicado, la varianza de la media de cada una de las formulaciones es $\sigma_{Bi}^2 + \frac{\sigma_{Wi}^2}{2}$. Por esa razón, cuando se está frente a una gran variabilidad dentro de los sujetos, el diseño replicado provee una estimación más precisa de la verdadera respuesta individual. Para un producto de baja variabilidad, replicar no influye en la precisión; pero si el producto es altamente variable, un diseño con repeticiones restringe el rango donde la respuesta media individual varía.

i) Método de Chow y Liu

Shein Chung Chow y Jen Pei Liu proponen (*Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 1992) métodos para testear ABE en diseños replicados considerando que la varianza sujeto – formulación es nula ($\sigma_D^2 = 0$).

Si un sujeto no recibió alguna de las dosis R o T en alguno de los períodos (*incomplete data*) se excluye del estudio.

Se considerará el modelo planteado en la sección anterior donde los efectos carryover están ausentes.

Si se asume igualdad de varianzas ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$), se considera $\hat{\sigma}_e^2$ como el error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado.

Para obtener el estimador de la varianza, en (14) se reemplaza σ^2 por $\hat{\sigma}^2 = 2\hat{\sigma}_e^2$. Este

estimador tiene $3\left(\sum_{i=1}^s n_i\right) - 4$ grados de libertad.

Si el diseño es de dos secuencias y cuatro períodos,

$$\hat{Var}(\hat{\delta}) = r^2 \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{4} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \frac{2\hat{\sigma}_e^2}{2} = \frac{1}{4} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \hat{\sigma}_e^2 \quad (15)$$

con $3(n_1 + n_2) - 4$ grados de libertad asociados

Si el diseño es de cuatro secuencias y cuatro períodos,

$$\hat{Var}(\hat{\delta}) = r^2 \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4} \right) \frac{2\hat{\sigma}_e^2}{2} = \frac{1}{16} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} + \frac{1}{n_3} + \frac{1}{n_4} \right) \hat{\sigma}_e^2 \quad (16)$$

con $3(n_1 + n_2 + n_3 + n_4) - 4$ grados de libertad asociados

Reemplazando (10) y (15) (o (16) de acuerdo al diseño que se utilice) en (1), se concluye que los límites del intervalo de $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$ están dados por:

$$L_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - t_{\alpha;gl} \sqrt{r^2 \hat{\sigma}_e^2} \quad (17)$$

$$U_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R + t_{\alpha;gl} \sqrt{r^2 \hat{\sigma}_e^2}$$

Si la hipótesis de igualdad de varianzas se rechaza, entonces para obtener un estimador de la varianza, la expresión de σ^2 en (14) debe ser reemplazada (Chow y Liu, 1992; Wang y Hwang, 2000) por la suma de M_T y M_R , definidos en (10) y (13) respectivamente, que son los estimadores de σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 :

$$\hat{\sigma}^2 = M_T + M_R = \frac{1}{2(n-s)} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} \left[(T_{ij} - \bar{T}_{i\cdot})^2 + (R_{ij} - \bar{R}_{i\cdot})^2 \right] \quad (18)$$

En este caso los grados de libertad asociados son $2 \left[\left(\sum_{i=1}^s n_i \right) - s \right]$

Reemplazando (10) y (18) en (1), se concluye que los límites del intervalo de $(1-2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$ están dados por:

$$L_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - t_{\alpha;gl} \sqrt{r^2 \left(\frac{M_T + M_R}{2} \right)} \quad (19)$$

$$U_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R + t_{\alpha;gl} \sqrt{r^2 \left(\frac{M_T + M_R}{2} \right)}$$

ii) Método de los momentos

Este método permite obtener estimadores insesgados de las componentes del modelo: diferencia de medias y la suma de varianzas de la varianza de la diferencia de medias. Además, tiene en cuenta la varianza de la interacción sujeto formulación. (Patterson and Jones, 2002).

Si un sujeto no recibió alguna de las dosis R o T en alguno de los períodos (*incomplete data*) no se incluye en el estudio.

Se puede demostrar (Vonesh and Chinchilli, Chapter 4, 1997):

$$\text{Var}(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R) = r^2 \left[\sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - 2\rho\sigma_{BT}\sigma_{BR} + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2} \right] = r^2 \left[\sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2} \right]$$

Por lo tanto, para obtener un estimador de la varianza, se reemplaza en la expresión

anterior $\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$ por su estimador M_I , definido en (11).

Se concluye que los límites del intervalo de $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$ están dados por:

$$L_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - t_{\alpha; n_I} \sqrt{r^2 M_I} \quad (20)$$

$$U_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R + t_{\alpha; n_I} \sqrt{r^2 M_I}$$

iii) Aproximación asintótica

Este método permite calcular una aproximación asintótica de la media y la varianza. Se presentan los resultados basados en la teoría de una aproximación normal utilizando máxima verosimilitud restringida (REML: *restricted maximum likelihood*) (Patterson and Jones, 2002; Jones and Kenwards, 2003)

Las estimaciones por el método de máxima verosimilitud restringida pueden ser calculadas por diversos paquetes de software. Si el conjunto de datos es balanceado y completo, los estimadores de las componentes de la varianza y el estimador de los efectos fijos son insesgados.

El mayor interés en la práctica de este método es obtener estimaciones en conjuntos de datos incompletos. Los estimadores obtenidos al utilizar REML en conjuntos de datos incompletos, son independientes y asintóticamente insesgados para los parámetros de interés (Milliken and Johnson, 1992).

Se obtienen los siguientes estimadores: $\hat{\sigma}_{BT}^2$, $\hat{\sigma}_{BR}^2$, $\hat{\sigma}_{WT}^2$, $\hat{\sigma}_{WR}^2$ y $\hat{\omega}_{RT}$ los cuales están normalmente distribuidos en el límite con matriz de varianza – covarianza apropiada al modelo planteado.

Se concluye que los límites del intervalo de $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ de confianza asintótico para $\mu_T - \mu_R$ están dados por:

$$U_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R + z_\alpha \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)}$$

$$L_1 = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R - z_\alpha \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R)}$$

Se debe notar que la estimación de la varianza no está bien caracterizada en ejemplos de pocos individuos. En muchas situaciones de bioequivalencia en promedio, sin embargo, el tamaño de la muestra es menor a 30, con lo cual el procedimiento asintótico se vuelve cuestionable. En Patterson and Jones (2002) sugieren (basándose en Kenward and Roger (1997)) que en situaciones donde el tamaño de la muestra sea pequeño, utilizar el mismo intervalo de confianza pero con una aproximación con t de Student.

3.1.4 Intervalo de confianza para el cociente de varianzas

En la práctica, como cada individuo difiere en su respuesta a una misma droga, además de analizar la bioequivalencia en promedio, sería importante comparar la variabilidad en biodisponibilidad. Si la variabilidad de la formulación test es mucho mayor que la de la formulación referencia, entonces el intercambio de las dos formulaciones es cuestionable a pesar que las dos formulaciones sean bioequivalentes en promedio.

Por lo tanto para establecer bioequivalencia es importante comparar también la variabilidad de las formulaciones.

En diseños crossover 2x2 se asume que las varianzas dentro del sujeto de las formulaciones son iguales. Pero se demuestra (Chow and Liu, 1992) que el intervalo de confianza y el procedimiento de dos tests de una cola siguen siendo válidos aún cuando

$$\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2.$$

En diseños replicados, como cada sujeto recibe las formulaciones test y referencia dos veces, es posible estimar σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 . Al poder estimar σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 , se está en condiciones de testear la hipótesis sobre equivalencia en variabilidad.

Similar a la regla del $\pm 20\%$, se puede concluir que dos formulaciones son equivalentes en variabilidad si σ_{WT}^2 está entre $\pm \Delta\%$ de σ_{WR}^2 , donde Δ es una diferencia clínicamente importante.

Basándose en esta regla de decisión, se puede testear:

$$H_0 : \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 \leq -\Delta\sigma_{WR}^2 \quad \text{o} \quad \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 \geq \Delta\sigma_{WR}^2$$

$$H_1 : -\Delta\sigma_{WR}^2 < \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 < \Delta\sigma_{WR}^2$$

La selección de Δ depende de las características de la droga y/o de las rutas de administración.

Alternativamente, definiendo $\delta_1 = -\Delta + 1$ y $\delta_2 = \Delta + 1$ ($0 < \delta_1 < 1 < \delta_2$), se pueden considerar las siguientes hipótesis:

$$H_0 : \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} \leq \delta_1 \quad \text{o} \quad \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} \geq \delta_2 \qquad H_1 : \delta_1 < \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} < \delta_2 \qquad (21)$$

Se rechaza la hipótesis nula y se concluye equivalencia en variabilidad con un nivel de significación α si

$$\frac{\hat{\sigma}_{WT}^2}{\hat{\sigma}_{WR}^2} > \delta_1 F_{\alpha; \nu_1; \nu_2} \quad \text{y} \quad \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2}{\hat{\sigma}_{WR}^2} < \delta_2 F_{1-\alpha; \nu_1; \nu_2} \qquad (22)$$

(observemos que si $F \sim F_{\nu_1; \nu_2}$ entonces $P(F > F_{\alpha; \nu_1; \nu_2}) = \alpha$)

Equivalentemente, los límites del intervalo de $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$

están dados por:

$$L = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{\alpha; \nu_1; \nu_2}} \qquad U = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{1-\alpha; \nu_1; \nu_2}} \qquad (23)$$

Por lo tanto, se establece equivalencia en variabilidad si $(L, U) \subset (\delta_1, \delta_2)$ (recordar que

$$F_{1-\alpha; \nu_1; \nu_2} = \frac{1}{F_{\alpha; \nu_2; \nu_1}})$$

Se observa que en un diseño de dos secuencias y cuatro periodos, $\nu_1 = \nu_2 = n_1 + n_2 - 2$

y en un diseño de cuatro secuencias y cuatro periodos, $\nu_1 = \nu_2 = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 - 4$

3.1.5– Aplicación a datos experimentales

El desarrollo de estos ejemplos se puede encontrar en forma detallada en los Apéndices I, II y III.

Ejemplo 1: (Datos de la Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

El intervalo del 90% de confianza que se considera en el siguiente cuadro corresponde a

$\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural.

| Método | $\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R$ | $Var(\hat{\delta})$ | Grados de libertad | IC 90% |
|--|--|---------------------|--------------------|---|
| Chow – Liu $\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2$ | -0,019 | 0,1025 | 20 | $(0,82; 1,17) \subset (0,80; 1,25)$ |
| Chow – Liu $\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$ | -0,019 | 0,0072 | 12 | $(0,84; 1,14) \subset (0,80; 1,25)$ |
| Método de los Momentos | -0,019 | 0,0165 | 6 | $(0,76; 1,26) \not\subset (0,80; 1,25)$ |

El intervalo del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural utilizando aproximación asintótica es $(0,76; 1,26)$. Como no está contenido dentro de los límites 0,8 y 1,25 no se puede considerar que T sea bioequivalente en promedio a R.

El intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ es $(0,23; 4,16)$. Como no está contenido dentro de los límites $(0,8)^2 = 0,64$ y $(1,25)^2 = 1,5625$, las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad.

Ejemplo 2: (Datos de la Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR). El sujeto 5 no fue incluido en el análisis.

El intervalo del 90% de confianza que se considera en el siguiente cuadro corresponde a

$\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural.

| Método | $\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R$ | $Var(\hat{\delta})$ | Grados de libertad | IC 90% |
|--|--|---------------------|--------------------|---|
| Chow – Liu $\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2$ | 0,169 | 0,0106 | 23 | (0,99; 1,41) $\not\subset$ (0,80; 1,25) |
| Chow – Liu $\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$ | 0,169 | 0,0137 | 14 | (0,96; 1,45) $\not\subset$ (0,80; 1,25) |
| Método de los Momentos | 0,169 | 0,0042 | 7 | (1,05; 1,34) $\not\subset$ (0,80; 1,25) |

El intervalo del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural utilizando aproximación asintótica sin incluir el sujeto 5 es (1,05; 1,34). Como no está contenido dentro de los límites 0,8 y 1,25 no se puede considerar que T sea bioequivalente en promedio a R.

El intervalo del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural utilizando aproximación asintótica incluyendo en el estudio al sujeto 5 es (1,04; 1,32). Como no está contenido dentro de los límites 0,8 y 1,25 no se puede considerar que T sea bioequivalente en promedio a R.

arancelaria; y la aplicación de reglas de control de calidad y un nuevo régimen legal de patentamiento, con la creación de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y el INPI (Instituto Nacional de Propiedad Intelectual) (Maceira et al., 2009; Fundación ISALUD, 1999).

Hacia el 2002, como respuesta a la crisis económica, política y social, se decreta en Argentina la Emergencia Sanitaria. Con el fin de lograr una mayor equidad en términos de acceso a servicios sanitarios, mejorar el acceso a los medicamentos por parte de todos los sectores de la sociedad y garantizar la calidad de los fármacos, el Ministerio de Salud formuló una nueva Política Nacional de Medicamentos basada en tres ejes: Programa Remediar, financiación selectiva y la Ley de Prescripción de Medicamentos por su nombre genérico.

En la primera sección de este capítulo se realizará una descripción sobre algunas de las características más sobresalientes de la industria farmacéutica, resaltando la importancia del sector en la economía mundial, para dedicar luego la atención al estudio de la evolución de la industria farmacéutica global en los últimos años, destacando el rol central que ocupa la I+D en el sector y analizando los principales laboratorios a nivel mundial.

En la segunda sección se describirá la dinámica de la industria farmacéutica en Argentina. Se realizará un desarrollo histórico de la misma para luego analizar la inversión en el mercado local en innovación e investigación y desarrollo. Finalmente se destacará la importancia de la producción pública de medicamentos como política destinada a los sectores más necesitados.

1.1- Industria farmacéutica global

1.1.1 Caracterización general del sector

La industria farmacéutica es considerada como uno de los sectores empresariales más valiosos del mundo, producto de sus contribuciones a la salud y a la ciencia, pero también con controversias respecto a determinadas políticas y estrategias de marketing

El intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ es (0,18; 2,52). Como no está contenido dentro de los límites $(0,8)^2 = 0,64$ y $(1,25)^2 = 1,5625$, las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad.

Ejemplo 3: (Datos de la Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTTR / TRRT / RTTR).

El intervalo del 90% de confianza que se considera en el siguiente cuadro corresponde a $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural.

| Método | $\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R$ | $Var(\hat{\delta})$ | Grados de libertad | IC 90% |
|--|--|---------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Chow - Liu $\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2$ | -0,02 | 0,0043 | 65 | $(0,88; 1,09) \subset (0,80; 1,25)$ |
| Chow - Liu $\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$ | -0,02 | 0,0044 | 38 | $(0,88; 1,1) \subset (0,80; 1,25)$ |
| Método de los Momentos | -0,02 | 0,0026 | 19 | $(0,90; 1,07) \subset (0,80; 1,25)$ |

El intervalo del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural utilizando aproximación asintótica es (0,90; 1,07). Como está contenido dentro de los límites 0,8 y 1,25 se puede considerar que T es bioequivalente en promedio a R.

El intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ es (0,79; 3,72). Como no está contenido dentro de los límites $(0,8)^2 = 0,64$ y $(1,25)^2 = 1,5625$, las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad.

3.2 - Bioequivalencia Individual

3.2.1 - ¿Qué es la bioequivalencia individual?

Según Anderson y Hauck (1990) se declara *bioequivalencia individual* entre dos formulaciones test y referencia si la biodisponibilidad de la formulación test está “suficientemente cerca” de la biodisponibilidad de la formulación referencia en la mayoría de los individuos.

Hacia principios de los 90, los métodos para evaluar bioequivalencia individual estaban desarrollados desde dos aproximaciones. Una primera aproximación estaba referida a los *métodos de intervalos de tolerancia* que son los criterios basados en probabilidades. Estos métodos trabajaban con cocientes (o diferencias) individuales. Una aproximación totalmente diferente para evaluar bioequivalencia individual se propuso en presencia de diseños de crossover replicados. Estos métodos se basaban en un concepto sumamente simple: la diferencia entre las formulaciones test y referencia debían estar cercanas a las diferencias entre dos respuestas de la formulación referencia. Anderson (1993) denominó esta aproximación *estadísticos derivados (derived statistics)* ya que son funciones de distribución subyacente de los parámetros y no trabaja directamente con los cocientes individuales de las medidas de biodisponibilidad. Tienen además la ventaja de tratar directamente con el interés de la FDA de encontrar métodos que tengan explícitamente en cuenta la varianza dentro del sujeto con la formulación referencia. Con estos modelos es difícil demostrar bioequivalencia si la formulación referencia es muy variable.

Anderson y Hauck (1990) desarrollaron un test llamado *equivalencia de cocientes individuales* (TIER: *test of individual equivalence ratios*). La idea básica detrás de TIER es un test estadístico sobre la probabilidad binomial p_E , donde p_E es la proporción de la población de sujetos para los cuales las dos formulaciones que se comparan son equivalentes. Si esta proporción es suficientemente grande en la población de sujetos que va a ser tratada (por lo menos p_{\min} donde p_{\min} es la mínima proporción de la población para la cual las dos formulaciones deben ser bioequivalentes), entonces se querrá que se declare que las dos formulaciones son bioequivalentes. Bajo las condiciones de la regla del 75/75, se podría tomar $p_{\min} = 0,75$.

Las hipótesis a testear son:

$$H_0 : p_E \leq p_{\min} \qquad H_1 : p_E > p_{\min}$$

Los pasos a seguir en TIER son:

-Sean X_{Ri} e X_{Ti} las respuestas del sujeto i ($i = 1, \dots, n$) con las formulaciones test y referencia respectivamente. Se define como criterio de equivalencia:

$$1 - k \leq \frac{X_{Ti}}{X_{Ri}} \leq 1 + k$$

donde k corresponde al criterio de equivalencia tomado para la población.

-Se cuenta la cantidad de sujetos (Y) que se encuentran dentro del criterio de equivalencia.

- Se calcula el p -valor como una probabilidad binomial.

$$p = P(Y \text{ o más sujetos bioequivalentes} / p_E = p_{\min})$$

- Se concluye que se comprueba bioequivalencia individual si el p -valor es menor a α , donde α es el nivel de significación del test.

Análogamente se construye un intervalo de confianza para p_E . En este caso se plantea sólo la cota inferior del intervalo, que es la que corresponde a las hipótesis planteadas.

La cota inferior p_{LB} del intervalo de $100(1 - \alpha)\%$ de confianza para p_E se encuentra como solución de:

$$\alpha = P(Y \text{ o más sujetos bioequivalentes} / p_E = p_{LB})$$

Como en el test de hipótesis, se requieren tablas de distribución binomial para hallar p_{LB} . También se puede notar que el test de una cola tiene nivel de significación α sí y sólo sí la cota inferior del intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confianza para p_E (p_{LB}) es mayor que p_{\min} .

Desventajas: Este método presenta dos problemas. El primero es que asume los efectos del período y de las secuencias son nulos en el diseño crossover. Además, la respuesta binaria “se cumple o no se cumple bioequivalencia individual” resulta una pérdida de información.

A principios de 1980 la FDA sugirió la regla del 75/75 donde el 75% de los cocientes individuales deben estar entre (0,75;1,25) (o bien, (0,75;1,33)). La literatura contiene muchas críticas a esta regla, a tal punto que en 1986 la FDA aconsejó dejar de usarla. El método TIER se basa en la regla del 75/75. Westlake (1979, 1988) notó que la regla del 75/75 era parecida a los intervalos de tolerancia y sugirió el uso de versiones de intervalos de tolerancia paramétricos y no paramétricos aplicados a los cocientes individuales. En efecto, un intervalo de tolerancia se define como un intervalo que contiene $100\gamma\%$ ($0 < \gamma < 1$) de los cocientes individuales de la población con probabilidad $1 - \alpha$ ($0 < \alpha < 1$). Por lo tanto, usando la regla 75/75 como modelo, uno podría seleccionar $\gamma = 0,75$ y $\alpha = 0,05$. Aunque la aproximación de Westlake es más refinada que TIER, también asume efectos del periodo y de la secuencia nulos en el modelo de crossover.

Scheiner (1992) Es uno de los precursores en utilizar un método basado en los momentos, además de un diseño replicado.

El modelo propuesto es:

$$Y_i = \mu_i + \delta_i + \varepsilon_i = m_i + \varepsilon_i \quad i = R, T$$

μ_i = media poblacional para la formulación i

δ_i = desviación individual de la media poblacional con la formulación i

m_i = respuesta media individual con la formulación i

ε_i = error aleatorio individual

Se asume que δ_i y ε_i son independientes con varianzas $V(\varepsilon_i) = \sigma_{wi}^2$ (*withing subject variance*) y $V(\delta_i) = \sigma_{Bi}^2$ (*between subject variance*). Luego, $V(Y_i) = \sigma_{wi}^2 + \sigma_{Bi}^2$.

Para un sujeto dado, δ_T y δ_R pueden estar correlacionadas, por lo tanto, la varianza de la diferencia de δ_T y δ_R es $V(\delta_T - \delta_R) = \sigma_D^2$ (*subject by formulation interaction*).

Se consideran dos biodisponibilidades Y_T e Y_R para las formulaciones test y referencia y dos biodisponibilidades Y_R e Y'_R para dos biodisponibilidades de la formulación referencia respectivamente. Sheiner propone un estadístico (*RIR: relative individual risk*) el cual puede ser escrito como el cociente de los cuadrados medios de las diferencias Y_T e Y_R y de Y_R e Y'_R , es decir:

$$RIR = \frac{E[(Y_T - Y_R)^2]}{E[(Y_R - Y'_R)^2]} = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$$

Asumiendo que las variables aleatorias son normales, los parámetros del modelo se estiman utilizando máxima verosimilitud. El método de Scheiner consiste en construir sólo una cota de un intervalo de confianza para demostrar bioequivalencia individual.

Desventaja: Provee estadísticos sesgados y que no son fáciles de obtener.

Esinhart y Chinchilli (1994) extendieron la aproximación por intervalos de tolerancia a situaciones que incluyeran diseños de crossover más elaborados. El método se basa en la construcción de un intervalo de tolerancia que contuviera el $100\gamma\%$ de los cocientes individuales en la población con probabilidad $1 - \alpha$ ($0 < \gamma < 1$ y $0 < \alpha < 1$) proponiendo una aproximación paramétrica y otra no paramétrica.

Se considera un diseño crossover 2x2 con efecto del período y carryover nulos. Definen:

$$R_i = \ln\left(\frac{X_{Ti}}{X_{Ri}}\right)$$

Se quiere construir la estimación de $S(R_1, \dots, R_n)$ que $100\gamma\%$ de los cocientes individuales con un nivel de confianza de $1 - \alpha$.

Bajo la suposición que X_{ij} son log-normales, R_i sigue una distribución normal. Luego,

$$S(R_1, \dots, R_n) = (\bar{R} - CV; \bar{R} + CV)$$

donde \bar{R} y V son la media aritmética y la raíz cuadrada de la varianza muestral de R_1, \dots, R_n .

La elección de C exacto es sumamente complicado, por lo tanto se propone el siguiente método: se considera $C = c_1 \cdot c_2$ donde c_1 es la raíz cuadrada de

$$\Phi(n^{-1/2} + c_1) - \Phi(n^{-1/2} - c_1) = \gamma \quad \text{y} \quad c_2 = \sqrt{\frac{n-1}{\chi_{n-1; 1-\alpha}^2}}.$$

Notemos que $\Phi(z)$ representa la función de distribución acumulada de una variable aleatoria $N(0,1)$ y $\chi_{n-1; 1-\alpha}^2$ es el punto de una distribución chi-cuadrado con $n-1$ grados de libertad tal que $P(\chi^2 > \chi_{n-1; 1-\alpha}^2) = 1 - \alpha$.

Como las cotas superior e inferior del intervalo de tolerancia se encuentran en la escala logarítmica, al aplicar la función exponencial se vuelve a la escala original.

Muchos investigadores no desean asumir que los datos siguen una distribución específica. Por lo tanto, se puede construir un intervalo de tolerancia para distribución libre. La única suposición necesaria es que las variables aleatorias R_1, \dots, R_n tengan función de densidad continua.

Sean $R_{(1)}, \dots, R_{(n)}$ los log-cocientes ordenados. Luego, el intervalo de tolerancia con distribución libre está dado por $(R_{(s)}; R_{(n-s+1)})$ donde s es el mayor entero menor a

$\frac{1}{2}(n+1)$ que satisfaga la siguiente desigualdad con la función beta incompleta:

$$I_\gamma(n-2s; n+2s) = \int_0^\gamma \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(n-2s+1)\Gamma(2s)} u^{n-2s} (1-u)^{2s-1} du \leq \alpha$$

En el mismo trabajo extienden este modelo a diseños de crossover con cuatro períodos y además demuestran cómo ajustar la aproximación por intervalos de tolerancia paramétricos a diseños con efectos no nulos.

Desventajas: El principal problema del intervalo de tolerancia paramétrico es que es necesario asumir un modelo multiplicativo para que la transformación con logaritmo de los cocientes termine en un modelo lineal distribución normal de los errores aleatorios. La propuesta no paramétrica del intervalo de tolerancia tiene el problema que tradicionalmente el número de sujetos que se utiliza para estudios de bioequivalencia es

pequeño y por lo tanto inadecuado para determinar bioequivalencia individual. Además, no es posible ajustarla a modelos con efectos no nulos.

Holder y Hsuan (1993, 1995) presentan una nueva definición de bioequivalencia individual. Para ello utilizan un modelo de crossover replicado. Es decir, cada sujeto i ($1 \leq i \leq n$), observado en la replicación j ($1 \leq j \leq J$ con J el número de replicaciones) provee una porción de información (d_{ij}) sobre la diferencia de AUC entre las formulaciones test y referencia.

Además para entender totalmente el modelo, se especifican dos fuentes de variación diferentes. La primera es la variación dentro del sujeto (*withing subject variation*). La contribución del sujeto i , observado en la replicación j para evaluar bioequivalencia en ausencia de efecto del período es:

$$d_{ij} = \Delta_i + \varepsilon_{ij} \quad 4.1.1$$

donde Δ_i es la verdadera diferencia de media entre AUC de las formulaciones test y referencia en el sujeto i (es decir, $\Delta_i = \mu_{Ti} - \mu_{Ri}$), y ε_{ij} es el error aleatorio. Esencialmente para un sujeto i uno querría saber el valor de Δ_i . Cuando uno trata de medir Δ_i , sin embargo, observa d_{ij} . Si uno trata de medir Δ_i repetidamente bajo las mismas condiciones experimentales, uno estaría observando una muestra de d_{ij} la cual tendrá una distribución semejante a la de Δ_i . Los errores ε_{ij} son la diferencia entre el d_{ij} observado y el parámetro poblacional Δ_i y si bien no se puede observar sí se puede estimar.

La segunda fuente de variación se denomina la variación entre sujetos (*between subject variation*). El sujeto i y el sujeto i' pueden tener diferentes diferencia de medias de las formulaciones test y referencia, resultando en $\Delta_i \neq \Delta_{i'}$. Más aún, los sujetos observados en el estudio constituyen una muestra de la población de individuos. Por lo tanto:

$$\Delta_i = \delta + \delta_i \quad (24)$$

donde δ es la diferencia de medias entre las formulaciones test y referencia sobre toda la población de posibles sujetos ($\delta = \mu_T - \mu_R$) y δ_i es el efecto aleatorio correspondiente a la diferencia de Δ_i . Se define $Var(\Delta_i) = Var(\delta_i) = \sigma_D^2$

Combinando las ecuaciones (1) y (2) se obtiene el siguiente modelo, que no es otro que el propuesto por Scheiner (1992):

$$d_{ij} = \Delta_i + \varepsilon_{ij} = \delta + \delta_i + \varepsilon_{ij} \quad (25)$$

En el modelo 4.1.3 la diferencia entre los valores observados de AUC de las formulaciones test y referencia del sujeto i en la replicación j es igual a la diferencia de medias poblacional (δ) más el efecto aleatorio del sujeto (δ_i) más el error aleatorio (ε_{ij}). Se puede observar que al considerar diseños de crossover 2x2, $\Delta_i = \delta$ (es decir, $\delta_i = 0$) para todos los sujetos. En este modelo, Δ_i tiene distribución sobre toda la población de posibles sujetos con media δ y varianza σ_D^2 .

Establecido este modelo, se define que dos formulaciones son IBE sí y sólo sí:

$$\pi = P(\delta_i \in [b_0, b_1]) \geq p^* \quad (26)$$

Cuando el intervalo se considera simétrico con respecto al cero, (26) puede reescribirse ($b > 0$):

$$\pi = P(\delta_i \in [-b, b]) \geq p^* \quad (27)$$

Esto quiere decir que la bioequivalencia individual requiere que las formulaciones test y referencia sean bioequivalentes en por lo menos cierta proporción p^* de sujetos de la población.

Holder y Hsuan proponen un criterio para establecer bioequivalencia individual basado en el segundo momento de la distribución de Δ_i centrada en cero. Es decir, si $c^* \geq 0$:

$$\eta = E[(\Delta_i - 0)^2] = E(\Delta_i^2) = E^2(\Delta_i) + V(\Delta_i) = \delta^2 + \sigma_D^2 \leq c^* b^2 \quad (28)$$

Se puede observar que por un lado es deseable hacer c^* suficientemente grande para que 4.1.6 se cumpla pero al mismo tiempo debe estar acotado por la condición (27). Los valores de c^* se encuentran utilizando métodos numéricos mientras que b y p^* son medidas regulatorias.

Por lo tanto, dado un b y p^* en (27) se establece el siguiente intervalo de confianza para testear bioequivalencia individual:

- 1) Encontrar el c^* correspondiente a p^* ya tabulado por métodos numéricos.
- 2) Construir la cota superior del intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confianza (H) para $\eta = \delta^2 + \sigma_D^2$
- 3) Concluir bioequivalencia individual si $H \leq c^*b^2$

Este intervalo puede ser considerado como el siguiente test de hipótesis

$$H_0) \eta > c^*b^2 \quad H_1) \eta \leq c^*b^2$$

Se puede observar que si H es la cota superior del intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confianza, entonces:

$$P(H \leq c^*b^2 / \eta > c^*b^2) \leq P(H \leq \eta / \eta > c^*b^2) \leq \alpha$$

Este procedimiento es suficiente para controlar el Error de Tipo I. Por lo tanto rechazo la hipótesis nula si $H \leq c^*b^2$.

La metodología para calcular H propuesta por Holder y Hsuan es totalmente innovadora. Se basa en diseño de crossover balanceado de cuatro períodos y dos secuencias (TRTR/RTRT). Debido a 4.1.5 es necesario poder estimar la varianza de Δ_i (σ_D^2), que sería la varianza sujeto-formulación, aparte de la varianza del error (σ_w^2), que sería la varianza dentro del sujeto. Esta es la razón de usar un diseño replicado, ya que un diseño 2x2 la interacción sujeto-formulación se confunde con término del error.

Si se considera $p^* = 0,75$ y $b = -\log(0,75)$ (por la regla 75/75) se puede encontrar que el valor tabulado de $c^* = 0,6870$. Por lo tanto para declarar bioequivalencia individual $\eta \leq 0,0569$.

Se define:

M_F^2 = suma de cuadrados medio para la formulación con 1 grado de libertad

M_I^2 = suma de cuadrados medio para sujeto – formulación con $n - 2$ grados de libertad

M_E^2 = suma de cuadrados medio para el error con $2(n - 1)$ grados de libertad

Los valores esperados de M_F^2 , M_I^2 y M_E^2 son funciones lineales de δ^2 , σ_D^2 y σ_W^2 por eso un estimador insesgado de η se puede construir utilizando una combinación lineal de los tres cuadrados medios. La nueva idea propuesta por Holder y Hsuan es consolidar toda la información de M_F^2 y M_I^2 en $M_A^2 = \frac{M_F^2 + (n-2)M_I^2}{n-1}$ que tiene $n-1$ grados de libertad. Luego, basándose en Ting, Burdick, Graybill, Jeyaratnam and Lu (1990):

$$H = M_A^2 - M_E^2 + (G_1^2 M_A^4 + G_2^2 M_E^4 + G_{12} M_A^2 M_E^2)^{1/2} \quad (29)$$

donde se considera $P(X < \chi_{\alpha;v}^2) = \alpha$ y $P(X < F_{\alpha;v_1;v_2}) = \alpha$

$$G_1 = \frac{v_1}{\chi_{\alpha;v_1}^2} - 1$$

$$G_2 = 1 - \frac{v_2}{\chi_{(1-\alpha);v_2}^2}$$

$$G_{12} = \frac{(1-F_2)^2 - G_1^2 F_2^2 - G_2^2}{F_2} \quad \text{con} \quad F_2 = F_{\alpha;v_1;v_2}$$

Por lo tanto, $(0, H)$ es un intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confianza aproximado de η^* .

Como $\eta < \eta^*$, H es la cota superior del intervalo de confianza para η . A este procedimiento se lo conoce como **H-test**.

Desventajas: Una gran desventaja es el cálculo de c^* ya que es una función no lineal de p^* que se debe determinar numéricamente.

Schall y Luus (1993) y Schall (1995) En esta propuesta se utilizan diseños de crossover replicados y se da una definición de bioequivalencia individual muy acertada. Además se hace una comparación del método de intervalo de tolerancia con el método basado en los momentos.

Cualquier evaluación de bioequivalencia es una evaluación de cuán cerca la biodisponibilidad Y_T de la formulación test está de la biodisponibilidad Y_R de la formulación referencia. La pregunta es cómo definir "cerca". Para responder esa pregunta se debe observar que, claramente, para cualquier definición razonable de bioequivalencia, la formulación referencia debe ser bioequivalente consigo misma.

llevadas a cabo en el campo de estudio (BDO, 2013). En la mayoría de los países desarrollados se destaca esta industria por ser un sector estratégico en sus respectivas políticas nacionales. Resulta así por razones vinculadas a la generación del conocimiento científico, la tecnología, la atención de la salud y la producción de bienes con alto valor agregado.

La industria farmacéutica juega un rol clave en el desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas para prevenir y tratar enfermedades y mejorar la vida de los pacientes. El éxito de la industria se basa en la innovación continua, para la prevención y el tratamiento de distintos tipos de enfermedades, y para la mejora de los medicamentos y los tratamientos existentes (IFPMA, 2011)

Asimismo, esta industria se destaca por ser una actividad altamente competitiva y globalizada. La dinámica competitiva se relaciona con la posibilidad de obtener una renta innovativa a través del descubrimiento de nuevos fármacos (y la respectiva patente), sobre la investigación clínica, científica y tecnológica, además de los importantes gastos en marketing, comercialización y publicidad sobre los productos existentes (BDO Becher y Asoc, 2013).

Entre los keyfacts, o hechos clave, podemos destacar los siguientes (IFPMA, 2011; PhRMA, 2014)

- Se tarda entre 10 y 15 años para desarrollar un nuevo medicamento o vacuna.
- La industria farmacéutica basada en la investigación gasta actualmente más de 100 millones de dólares (75 millones de euros) en I + D.
- Cuesta un promedio de USD 1380 millones para desarrollar un solo medicamento.
- En el año 2010, cinco de las diez empresas líderes a nivel mundial en I+D eran compañías farmacéuticas.
- Más de 10.000 moléculas investigadas y descartadas en el proceso de I+D antes de descubrir la única eficaz y segura. De todas ellas, solo cinco llegan a estudiarse en ensayos clínicos y únicamente una se consolida como medicina para los pacientes.

Schall y Luus (1993) sugirieron que la comparación de la formulación referencia consigo misma podría servir de base para la comparación de la formulación test con la formulación referencia. Así se obtiene una definición de “cercano”: las formulaciones test y referencia son bioequivalentes si la formulación test está tan cerca (o al menos, muy cerca) de la formulación referencia como la formulación referencia lo está de sí misma.

Se considera el modelo planteado por Scheiner (1992) y ampliado por Holder y Hsuan (1994).

Sean $S(Y_T - Y_R)$ y $S(Y_R - Y'_R)$ las medidas de discrepancia (o similitud) esperada entre dos biodisponibilidades Y_T e Y_R para las formulaciones test y referencia y dos biodisponibilidades Y_R e Y'_R para dos biodisponibilidades de la formulación referencia respectivamente. Entonces la bioequivalencia se puede definir en términos de la diferencia (o cociente) de $S(Y_T - Y_R)$ y $S(Y_R - Y'_R)$.

Si $S(\cdot)$ es una medida de discrepancia, entonces test y referencia son bioequivalentes si la discrepancia test/referencia no es mucho mayor a la discrepancia referencia/referencia. Por lo tanto, el criterio de bioequivalencia queda de la siguiente forma:

$$S(Y_T - Y_R) - S(Y_R - Y'_R) \leq \Delta_d^2 \quad \text{o} \quad S(Y_T - Y_R) / S(Y_R - Y'_R) \leq \Delta_r^2 \quad (30)$$

Las constantes $\Delta_d^2 > 0$ y $\Delta_r^2 > 0$ definen el rango de bioequivalencia, es decir, definen cuánto mayor es la discrepancia test/referencia de la discrepancia referencia/referencia.

Si $S(\cdot)$ es una medida de similitud, entonces test y referencia son bioequivalentes si la similitud entre test/referencia no es mucho menor que la similitud entre referencia/referencia. Por lo tanto, el criterio de bioequivalencia queda de la siguiente forma:

$$S(Y_T - Y_R) - S(Y_R - Y'_R) \geq \Delta_d \quad \text{o} \quad S(Y_T - Y_R) / S(Y_R - Y'_R) \geq \Delta_r \quad (31)$$

Las constantes $\Delta_d < 1$ y $\Delta_r < 1$ definen el rango de bioequivalencia, y en general no son iguales a las definidas en (30).

Se definen dos tipos de medidas. La primera es una medida de discrepancia: la diferencia de cuadrados medios de Y_T e Y_R y de Y_R e Y'_R , es decir:

$$S(Y_T - Y_R) = E[(Y_T - Y_R)^2] \quad S(Y_R - Y'_R) = E[(Y_R - Y'_R)^2] \quad (32)$$

La segunda es una medida de similitud: la probabilidad que la diferencia $Y_T - Y_R$ y $Y_R - Y'_R$ respectivamente estén en un rango específico, es decir:

$$S(Y_T - Y_R) = P_{TR} = P(|Y_T - Y_R| \leq r) \quad S(Y_R - Y'_R) = P_{RR} = P(|Y_R - Y'_R| \leq r) \quad (33)$$

En general, la constante $r > 0$ que aparece en (33) depende de Y_T e Y_R .

El criterio de bioequivalencia que se basa en la medida de discrepancia definida en (32) no es otro que el método de los momentos definido por Holder y Hsuan (1994). El criterio de bioequivalencia que se basa en la medida de similitud definida en 4.1.11 no es otro que el intervalo de tolerancia definido por Anderson (1993).

La medida de discrepancia definida en (32) con el modelo propuesto es:

$$E[(Y_T - Y_R)^2] = (\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2 \quad (34)$$

$$E[(Y_R - Y'_R)^2] = 2\sigma_{WR}^2$$

Reemplazando (34) en la definición de diferencia de (30) se obtiene:

$$S(Y_T - Y_R) - S(Y_R - Y'_R) = (\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 \leq \Delta_d^2 \quad (35)$$

A este criterio de bioequivalencia se lo denomina **método basado en los momentos sin escala**.

Notar que si $\sigma_{WR}^2 = \sigma_{WT}^2$ se obtiene el criterio presentado en Schall y Luus (1993) y en Holder y Hsuan (1994). Si además $\sigma_D^2 = 0$ (es decir, no hay interacción sujeto formulación) se obtiene el criterio de bioequivalencia en promedio convencional.

Por razones de simplicidad, no se reemplaza (34) en la definición de cociente de (30), sino que equivalentemente se utiliza:

$$2 \left(\frac{S(Y_T - Y_R)}{S(Y_R - Y'_R)} \right) - 2 = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2}{\sigma_{WR}^2} \leq \Delta_r^2 \quad (36)$$

A este criterio de bioequivalencia se lo denomina **método basado en los momentos con escala**.

Se observa que si uno suma un 1 en el miembro izquierdo de la desigualdad (36) se obtiene el criterio *RIR* propuesto por Scheiner (1992). Si en (36) se considera

$\sigma_{WR}^2 = \sigma_{WT}^2$ y $\sigma_D^2 = 0$ entonces se obtiene la versión escalada de la bioequivalencia en promedio.

La medida de similitud definida en (33) con el modelo propuesto es:

$$P_{TR} - P_{RR} \geq \Delta_d \quad \frac{P_{TR}}{P_{RR}} \geq \Delta_r \quad (37)$$

Alternativamente estas probabilidades pueden ser definidas en un contexto sin escala:

$$P_{TR} = P(|Y_T - Y_R| \leq r) = P(|E(Y_T) - E(Y_R)| \leq r) = P(|m_T - m_R| \leq r)$$

$$P_{RR} = P(|Y_R - Y'_R| \leq r) = P(|E(Y_R) - E(Y'_R)| \leq r) = P(|m_R - m_R| \leq r) = 1$$

donde $E(\cdot)$ representa la media individual. Luego,

$$P_{TR} - P_{RR} \geq \Delta_d \Rightarrow P_{TR} - 1 \geq \Delta_d \Rightarrow P_{TR} \geq 1 + \Delta_d$$

$$\frac{P_{TR}}{P_{RR}} \geq \Delta_r \Rightarrow \frac{P_{TR}}{1} \geq \Delta_r \Rightarrow P_{TR} \geq \Delta_r$$

Se concluye que es el mismo criterio de Anderson y Hauck (1990).

Schall (1995) propuso que r en las definiciones de P_{TR} y P_{RR} sea igual a γ veces la desviación estándar dentro de los sujetos de $Y_R - Y'_R$, es decir,

$$P_{TR} = P(|Y_T - Y_R| \leq \gamma \sqrt{2\sigma_{WR}^2}) \quad P_{RR} = P(|Y_R - Y'_R| \leq \gamma \sqrt{2\sigma_{WR}^2})$$

Si se asume que Y_T e Y_R siguen distribución normal, entonces P_{RR} es una constante para una γ dada y el criterio de bioequivalencia puede escribirse:

$$P_{TR} - P_{RR} \geq \Delta_d \Rightarrow P_{TR} \geq P_{RR} + \Delta_d = K$$

$$\frac{P_{TR}}{P_{RR}} \geq \Delta_r \Rightarrow P_{TR} \geq \Delta_r P_{RR} = K$$

Más aún, en términos de la distribución normal, podríamos reescribir esta condición:

$$P_{TR} = \Phi\left(\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{\sigma_{WR}^2 + \sigma_{WT}^2 + \sigma_D^2}}\right) - \Phi\left(-\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{\sigma_{WR}^2 + \sigma_{WT}^2 + \sigma_D^2}}\right) \geq K$$

donde $\Phi(\cdot)$ representa la función de distribución de una variable aleatoria normal estándar.

Si se asume que las varianzas dentro de los sujetos para Y_T e Y_R son iguales, es decir,

$\sigma_{WR}^2 = \sigma_{WT}^2 = \sigma_W^2$, el criterio anterior queda:

$$P_{TR} = \Phi\left(\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{2\sigma_W^2 + \sigma_D^2}}\right) - \Phi\left(-\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{2\sigma_W^2 + \sigma_D^2}}\right) \geq K$$

Si además se asume que $\sigma_D^2 = 0$, es decir, que la interacción sujeto formulación es cero, el criterio se simplifica aún más:

$$P_{TR} = \Phi\left(\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{2\sigma_W^2}}\right) - \Phi\left(-\frac{\gamma\sqrt{2}\sigma_{WR} + \mu_T - \mu_R}{\sqrt{2\sigma_W^2}}\right) \geq K$$

Este criterio tiene un defecto: en el caso de diferencia de probabilidades es muy simple de satisfacer y se trabaja con acotación de probabilidades; en el caso de cociente de probabilidades es relativamente riesgoso ya que requiere muestras grandes. (Anderson, 1993)

Chinchilli (1996) propone un método para evaluar IBE que es una extensión de la aproximación por intervalos de tolerancia propuesta por Esinhart y Chinchilli (1994). Los parámetros del modelo estadístico para el diseño crossover incluyen el efecto de la formulación. La única suposición que se realiza con respecto a la distribución de las variables es que exista la esperanza y la varianza. Utiliza diseño de crossover con s secuencias y p períodos.

Se proponen los siguientes estadísticos ($1 \leq i \leq s$ y $1 \leq j \leq n_i$)

$$\psi_{1ij} = \frac{|\mu_{Tij} - \mu_{Rij}|}{\mu_{Rij}} \quad \psi_{2ij} = \frac{\sigma_T / \mu_{Tij}}{\sigma_R / \mu_{Rij}} - 1 \quad \psi_{3ij} = \psi_{1ij} + \psi_{2ij}$$

La medida ψ_{1ij} es el cociente del sesgo relativo absoluto entre la formulación test y referencia y representa una medida de exactitud. La medida ψ_{2ij} es la cantidad en que el cociente entre los coeficientes de variación de las formulaciones test y referencia excede a uno y representa una medida de la precisión. La medida ψ_{3ij} es simplemente la combinación de las medidas de exactitud y precisión.

Para estimar estos estadísticos se utiliza:

$$\hat{\mu}_{fij} = \bar{Y}_{fij\bullet} - (\bar{Y}_{fi\bullet\bullet} - \bar{Y}_{f\bullet\bullet\bullet})$$

$$\hat{\sigma}_{fij}^2 = \frac{n_i}{(n_i - 1)(p_f - 1)} \sum_{k=1}^{p_f} (Y_{fijk} - \bar{Y}_{fi\bullet k} - \bar{Y}_{fij\bullet} + \bar{Y}_{fi\bullet\bullet})^2$$

Donde:

$$\bar{Y}_{fij\bullet} = \frac{1}{p_f} \sum_{k=1}^{p_f} Y_{fijk} \quad \bar{Y}_{fi\bullet k} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} Y_{fijk}$$

$$\bar{Y}_{fi\bullet\bullet} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \bar{Y}_{fij\bullet} \quad \bar{Y}_{f\bullet\bullet\bullet} = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \bar{Y}_{fi\bullet\bullet}$$

Los estimadores de $\hat{\psi}_{2ij}$ y $\hat{\psi}_{3ij}$ necesitan por lo menos un diseño con cuatro períodos.

El máximo valor permitido para $\hat{\psi}_{1ij}$ es $\Delta_{RB} = 0,25$, el máximo valor permitido para $\hat{\psi}_{2ij}$ es $\Delta_{RCV} = 0,25$ y el máximo valor permitido para $\hat{\psi}_{3ij}$ es $\Delta_{RB} + \Delta_{RCV}$.

Por lo tanto para un m ($m = 1,2,3$) si la cota superior del límite de tolerancia basado en la muestra de $\hat{\psi}_{mij}$ es menor al máximo valor permitido, se concluye bioequivalencia individual. Esta cota superior del límite de tolerancia corresponde (basándose en la regla del 75/75) a la cota superior del intervalo de 95% de confianza en el percentil 75.

Como no se asumió ninguna distribución de probabilidad en particular y debido a que ψ_{mij} son funciones no lineales se puede aplicar tanto una aproximación libre de distribución o un algoritmo de bootstrap.

La cota superior del intervalo de 95% de confianza en el percentil $100r$ con $0,5 \leq r < 1$, es el estadístico de orden t , con t el menor entero tal que:

$$\int_0^{1-r} \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(t)\Gamma(n-t+1)} u^{t-1} (1-u)^{n-t} du \leq \alpha \quad n = n_1 + \dots + n_s$$

Chinchilli y Esinhart (1996) expresan que en un estudio de bioequivalencia además de establecer si las medias poblacionales de las formulaciones test y referencia se encuentran cerca, habría que hacer una comparación de las varianzas dentro de los sujetos.

Demuestran que los estimadores de σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 utilizando máxima verosimilitud restringida (REML) son insesgados e independientes. El test uniformemente más potente para:

$$H_0) \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} = 1 \qquad H_1) \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} \neq 1$$

Está dado por el cociente de los estimadores, que sigue una distribución F ,

$$\frac{\hat{\sigma}_{WT}^2}{\hat{\sigma}_{WR}^2} \sim F_{n-s; n-s} \text{ (con } P(F < F_{n_1; n_2; \alpha}) = \alpha \text{)}$$

Un intervalo de $(1 - \alpha)\%$ de confianza para el cociente de las varianzas es:

$$P \left(\frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{n-s; n-s; 1-\frac{\alpha}{2}}} < \frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2} < \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{n-s; n-s; \frac{\alpha}{2}}} \right) = 1 - \alpha$$

El test para comparar varianzas usualmente requiere tamaños de muestras más grandes que los que se necesitan para comparar medias. Por lo tanto, si uno determina un tamaño de muestra basándose sólo en la comparación de las medias de los tratamientos, este test tendrá una baja potencia.

En resumen:

1) Intervalos de tolerancia o métodos probabilísticos

a) Anderson y Hauck (1990)

Estadístico: $\frac{X_{Ti}}{X_{Ri}}$ (datos en la escala natural)

Método: Se calcula p -valor utilizando distribución binomial. Diseño crossover 2x2.

Desventajas: Efecto del período y la secuencia son nulos. La respuesta binaria resulta una pérdida de información. Es inconsistente.

b) Schall and Luus (1993)

Estadístico: $E[(Y_T - Y_R)^2] - E[(Y_R - Y'_R)^2] = P(|E(Y_T) - E(Y_R)| \leq r)$

Método: Intervalo de confianza bootstrap.

Desventajas: En el caso de diferencias de probabilidades el criterio es muy fácil de satisfacer. Si se trabaja con el cociente de probabilidades, lo que actúa como un riesgo relativo, se requiere tamaños de muestra muy grande.

c) Esinhart y Chinchilli (1994)

$$\text{Estadístico: } \ln\left(\frac{X_{Ti}}{X_{Ri}}\right)$$

Método: Extiende intervalos de tolerancia a diseños más complejos. Utiliza intervalos paramétricos y de distribución libre.

Desventajas: En el intervalo paramétrico de tolerancia asume un modelo multiplicativo. Los intervalos de distribución libre no pueden ajustarse en presencia de efectos del período.

d) Chinchilli (1996)

$$\text{Estadísticos: } \psi_{1ij} = \frac{|\mu_{Tij} - \mu_{Rij}|}{\mu_{Rij}} \quad \psi_{2ij} = \frac{\sigma_T / \mu_{Tij}}{\sigma_R / \mu_{Rij}} - 1 \quad \psi_{3ij} = \psi_{1ij} + \psi_{2ij}$$

Método: Diseño crossover con más de dos períodos. Utiliza una aproximación mediante algoritmo bootstrap

Desventajas: Es sumamente complicado.

2) Estadísticos derivados

$$Y_i = \ln(X_i)$$

a) Ekbohm y Melander (1990)

$$\text{Estadístico: } \frac{E[(Y_T - Y_R)^2]}{E[(Y_R - Y'_R)^2]} = \frac{\sigma_D^2}{\sigma_{WR}^2 + \sigma_{WT}^2}$$

Método: Aproximación utilizando un intervalo F de confianza.

Desventajas: No tiene en cuenta la diferencia de medias. Es conservativo.

b) Scheiner (1992)

$$\text{Estadístico: } \frac{E[(Y_T - Y_R)^2]}{E[(Y_R - Y'_R)^2]} = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$$

Método: Aproximación por máxima verosimilitud.

Desventajas: Difícil de interpretar. Sesgado y conservativo.

c) Schall and Luus (1993)

$$\text{Estadístico: } E[(Y_T - Y_R)^2] - E[(Y_R - Y'_R)^2] = (\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2$$

Método: Intervalo de confianza bootstrap.

Desventajas: Difícil de interpretar. Sesgado y conservativo.

d) Holder and Hsuan (1994)

$$\text{Estadístico: } E[(Y_T - Y_R)^2] = (\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2$$

Método: Propone H-test

Desventajas: La cota máxima permitida es una función no lineal del valor p_{\min} el cual se determina numéricamente.

3.2.2 – Métrica y procedimientos inferenciales para IBE

La *bioequivalencia individual* (IBE) es un criterio para decidir si un paciente que está siendo tratado con la droga R puede cambiar a la droga T. Este criterio tiene en cuenta la variabilidad del sujeto (withing subject variability) y la interacción sujeto – formulación (subject by formulation interaction) (FDA Guidance, 1997, 1999, 2000, 2001).

Se necesitan las siguientes notaciones adicionales:

σ_{WT}^2 = varianza dentro del sujeto (withing subject variance) con la formulación T

σ_{WR}^2 = varianza dentro del sujeto (withing subject variance) con la formulación R

σ_{BT}^2 = varianza entre sujetos (between subject variance) para la droga T

σ_{BR}^2 = varianza entre sujetos (between subject variance) para la droga R

σ_D^2 = varianza interacción sujeto – formulación (subject by formulation interaction variance)

ρ = correlación entre sujetos de T y R

$$\sigma_D^2 = \sigma_{BT}^2 + \sigma_{BR}^2 - 2\rho\sigma_{BT}\sigma_{BR}$$

μ_T = media de T

μ_R = media de R

$$\delta = \mu_T - \mu_R$$

A partir de ahora se considerarán los datos transformados por logaritmo natural (es decir, $\ln(AUC)$)

Para evaluar IBE se utiliza la siguiente métrica agregada (FDA Guidance, 1997)

$$\eta = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\max\{\sigma_{WR}^2; 0,04\}} \quad (38)$$

Esta métrica permite testear:

$$H_0) \quad \eta \geq \theta_I \qquad H_1) \quad \eta < \theta_I \quad (39)$$

- Si $\sigma_{WR}^2 > 0,04$, se observa que

$$\eta = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\max\{\sigma_{WR}^2; 0,04\}} = \frac{\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\sigma_{WR}^2}$$

Luego:

$$\frac{\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\sigma_{WR}^2} \geq \theta_I$$

$$\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2 \geq \theta_I \sigma_{WR}^2$$

$$\delta^2 + \sigma_{WT}^2 + \sigma_D^2 - (1 + \theta_I) \sigma_{WR}^2 \geq 0$$

Definiendo

$$v_{IBE} = \delta^2 + \sigma_{WT}^2 + \sigma_D^2 - (1 + \theta_I) \sigma_{WR}^2 \quad (40)$$

las hipótesis (39) quedan:

$$H_0) \quad v_{IBE} \geq 0 \qquad H_1) \quad v_{IBE} < 0 \quad (41)$$

- Si $\sigma_{WR}^2 < 0,04$, se observa que

$$\eta = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{\max\{\sigma_{WR}^2; 0,04\}} = \frac{\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{0,04} \quad (42)$$

Luego:

$$\frac{\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{0,04} \geq \theta_I$$

$$\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2 \geq \theta_I 0,04$$

$$\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2 - \theta_I 0,04 \geq 0$$

Definiendo

$$\nu_{CIBE} = \delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2 - \theta_I 0,04 \quad (43)$$

las hipótesis (39) quedan:

$$H_0) \quad \nu_{CIBE} \geq 0 \qquad H_1) \quad \nu_{CIBE} < 0 \quad (44)$$

A la métrica dividida por σ_{WR}^2 se la llama *escala de referencia* y a la que está dividida por 0,04, *escala constante*.

El valor de θ_I en H_0 es un valor igual a 2,49 (FDA Guidance, 2000). En la métrica a escala constante, si se asume que la diferencia de medias es $\ln(1,25)$, la interacción sujeto – formulación es 0,03 y la diferencia entre las varianzas dentro del sujeto para las formulaciones T y R es 0,02, se obtiene:

$$\theta_I = \frac{\delta^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 + \sigma_D^2}{0,04} = \frac{\ln(1,25) + 0,02 + 0,03}{0,04} = 2,49 \quad (45)$$

Para demostrar IBE la cota superior del intervalo de 90% de confianza para la métrica agregada (38) debe ser menor a 2,49.

Con el fin de establecer si se usa escala de referencia o escala constante, previamente se realiza el siguiente test:

$$H_0) \quad \sigma_{WR}^2 \geq \sigma_0^2 = 0,04 \qquad H_1) \quad \sigma_{WR}^2 < \sigma_0^2 = 0,04$$

$$\text{Rechazo } H_0 \text{ si } \frac{M_R (n-s)}{\chi_{1-\alpha; n-s}} < 0,04$$

En general, Patterson y Jones (2002) proponen usar escala de referencia si $\hat{\sigma}_{WR}^2 > 0,04$ y escala constante en caso contrario.

3.2.3 – Métodos de estimación de IBE

i) Método de los momentos

Este método está propuesto por la FDA en la guía del 2001 y en la guía *Statistical Methods for Obtaining Confidence Intervals for Individual and Population*

- Las ventas mundiales del sector alcanzaron el billón⁵ de dólares durante 2013.

Entre los mercados más avanzados pueden destacarse EEUU, Alemania, Reino Unido y Canadá, entre los mercados “maduros” están presentes Francia, Italia y algunos países de Latinoamérica, y entre los mercados “emergentes” se distinguen Japón, China e India, los cuales han adquirido en los últimos años un lugar importante en el mercado farmacéutico mundial, especialmente Japón. Asimismo, la Unión Europea se presenta en la transición entre los mercados emergentes y los maduros (IMS Health, 2008)

Existen distintos factores que ejercen un efecto positivo sobre la demanda farmacéutica como por ejemplo el envejecimiento de la población (producto de los importantes aumentos en la esperanza de vida, especialmente en los últimos 50 años) o el deterioro de los hábitos de vida (producto del consumo de tabaco, alcohol en exceso y una mala alimentación); mientras que entre los factores negativos puede destacarse el incumplimiento sobre el tratamiento terapéutico (Delfos Consultores, 2013)

Habiendo realizado una descripción sobre algunas de las características más sobresalientes de la industria farmacéutica, resaltando la importancia del sector en la economía mundial, a continuación se dedicará atención al estudio de la evolución de la industria farmacéutica global en los últimos años, analizando el rol clave que ocupa la I+D en el sector y presentando los principales laboratorios a nivel mundial.

i) Evolución y distribución global

Según el trabajo Programa REMEDIAR (2013), en función del IMS Health, en el 2012 el mercado farmacéutico mundial fue valuada en US\$965.000 millones, con una tasa de crecimiento del 6% respecto al año anterior (a tipo de cambio constante). El tamaño de la industria farmacéutica ha aumentado de US\$397.000 millones en 2001 a US\$943.000 millones en 2011, lo que corresponde a un aumento de casi el 240%. Durante este período, la tasa de crecimiento de la industria ha fluctuado entre el 4% en 2009 como tasa mínima de crecimiento, y el 15% en 2003 como tasa máxima. La disminución del

⁵ Se entiende un billón como millón de millones.

Bioequivalence Criteria (2003, 2005) y se basa en Chinchilli (1996) y Chinchilli and Esinhart (1996)

Este método permite obtener estimadores insesgados de las componentes del modelo: diferencia de medias, suma de varianzas del numerador y la varianza dentro del sujeto (withing subject variability) con la formulación R. La varianza entre sujetos (between subject variability) no se estima. El problema de este método es que es potencialmente sensible al sesgo producido por datos faltantes (Patterson and Jones, 2002).

Hyslop, Hsuan y Holder (2000) consideraron la siguiente descomposición de las métricas (40) y (43):

$$V_{IBE} = \delta^2 + \sigma_I^2 + 0,5\sigma_{WT}^2 - 1,5\sigma_{WR}^2 - \theta_I \sigma_{WR}^2 \quad (46)$$

$$V_{CIBE} = \delta^2 + \sigma_I^2 + 0,5\sigma_{WT}^2 - 1,5\sigma_{WR}^2 - 0,04\theta_I \quad (47)$$

$$\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$$

La razón de esta descomposición es que se pueden obtener estimadores insesgados e independientes $\hat{\delta}$, M_I , M_T y M_R de $\delta = \mu_T - \mu_R$, $\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$, σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 respectivamente (Patterson, 2001).

A continuación se enuncian las notaciones y definiciones que se usarán en esta sección para el cálculo de los estimadores y sus varianzas.

Recordar que s representa la cantidad de secuencias, n_i el número de sujetos en la

$$\text{secuencia } i \text{ y } n - s = \left(\sum_{i=1}^s n_i \right) - s$$

$$Y_{ijT\bullet} = \frac{1}{2} (Y_{ijT1} + Y_{ijT2})$$

$$Y_{ijR\bullet} = \frac{1}{2} (Y_{ijR1} + Y_{ijR2})$$

$$\bar{Y}_{i\bullet k\bullet} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} \left[\frac{1}{2} \sum_{l=1}^2 Y_{ijkl} \right] = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ijk\bullet}$$

$$I_{ij} = Y_{ijT\bullet} - Y_{ijR\bullet}$$

$$\bar{I}_{i\bullet} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} I_{ij}$$

$$T_{ij} = Y_{ijT1} - Y_{ijT2}$$

$$\bar{T}_{i\bullet} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} T_{ij}$$

$$R_{ij} = Y_{ijR1} - Y_{ijR2}$$

$$\bar{R}_{i\cdot} = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} R_{ij}$$

$$\hat{\mu}_k = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \bar{Y}_{i\cdot k} \quad k = T, R \quad (48)$$

$$\hat{\delta} = \hat{\mu}_T - \hat{\mu}_R = \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \left[\frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} I_{ij} \right] \quad (49)$$

$$M_I = \hat{\sigma}_I^2 = \frac{1}{n-s} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (I_{ij} - \bar{I}_{i\cdot})^2 \quad (50)$$

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 = \frac{1}{2(n-s)} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (T_{ij} - \bar{T}_{i\cdot})^2 \quad (51)$$

$$M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 = \frac{1}{2(n-s)} \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^{n_i} (R_{ij} - \bar{R}_{i\cdot})^2 \quad (52)$$

Las métricas linealizadas v_{IBE} y v_{CIBE} dadas en (46) y (47) pueden ser estimadas de la siguiente forma (FDA Guidance, 1999a, 1999b, 2000, 2001):

$$\hat{v}_{IBE} = \hat{\delta}^2 + M_I + 0,5 M_T - (1,5 + \theta_I) M_R$$

$$\hat{v}_{CIBE} = \hat{\delta}^2 + M_I + 0,5 M_T - 1,5 M_R - 0,04 \theta_I$$

La guía de la FDA del 2001 adopta el método de Hyslop, Hsuan y Holder (2000) para construir la cota superior del intervalo de confianza para demostrar IBE. Este método, basado en los resultados de Howe (1974), Graybill and Wang (1980), y Ting, Burdick, Graybill, Jeyaratnam and Lu (1990), puede ser descripto como sigue.

Sea $\gamma = \gamma_1 + \dots + \gamma_m$. Sean $\hat{\gamma}_i$ los estimadores de γ_i y $\tilde{\gamma}_i$ las cotas superiores de intervalos del $100(1-\alpha)\%$ de confianza de γ_i . Luego, si $\hat{\gamma}_1, \dots, \hat{\gamma}_m$ son independientes, una cota superior aproximada del intervalo de $100(1-\alpha)\%$ de confianza para γ es:

$$\hat{\gamma}_U = \hat{\gamma}_1 + \dots + \hat{\gamma}_m + \sqrt{(\tilde{\gamma}_1 - \hat{\gamma}_1)^2 + \dots + (\tilde{\gamma}_m - \hat{\gamma}_m)^2}$$

La clave para utilizar este método es la independencia de los estimadores.

Las tablas dadas a continuación (FDA Guidance, 2001) permiten construir la cota superior del intervalo del $100(1-\alpha)\%$ de confianza donde $n = \sum_{i=1}^s n_i$ y s es el número de secuencias. Además, si $T \sim t_{n-s}$ entonces $P(T > t_{\alpha;n-s}) = \alpha$ y si $X \sim \chi_{n-s}^2$ entonces $P(X > \chi_{\alpha;n-s}^2) = \alpha$

- Para la escala de referencia:

| H_q = cota superior del intervalo de confianza | E_q = parámetro estimado | $U_q = (H_q - E_q)^2$ |
|--|------------------------------|-----------------------|
| $H_D = \left[\hat{\delta} + t_{\alpha;n-s} \left(\frac{M_I}{s^2} \sum_{i=1}^s \frac{1}{n_i} \right)^{1/2} \right]^2$ | $E_D = \hat{\delta}^2$ | U_D |
| $H_I = \frac{(n-s)M_I}{\chi_{1-\alpha;n-s}^2}$ | $E_I = M_I$ | U_I |
| $H_T = \frac{0,5(n-s)M_T}{\chi_{1-\alpha;n-s}^2}$ | $E_T = 0,5M_T$ | U_T |
| $H_R = \frac{-(1,5 + \theta_I)(n-s)M_R}{\chi_{\alpha;n-s}^2}$ | $E_R = -(1,5 + \theta_I)M_R$ | U_R |

Luego, la cota superior del intervalo del $100(1-\alpha)\%$ de confianza para v_{IBE} es:

$$H_{v_{IBE}} = \sum E_q + \left(\sum U_q \right)^{1/2}$$

- Para la escala constante:

| | | |
|---|----------------------------|-----------------------|
| H_q = cota superior del intervalo de confianza | E_q = parámetro estimado | $U_q = (H_q - E_q)^2$ |
| $H_D = \left[\hat{\delta} + t_{\alpha; n-s} \left(\frac{M_I}{S^2} \sum_{i=1}^s \frac{1}{n_i} \right)^{1/2} \right]^2$ | $E_D = \hat{\delta}^2$ | U_D |
| $H_I = \frac{(n-s)M_I}{\chi_{1-\alpha; n-s}^2}$ | $E_I = M_I$ | U_I |
| $H_T = \frac{0,5(n-s)M_T}{\chi_{1-\alpha; n-s}^2}$ | $E_T = 0,5 M_T$ | U_T |
| $H_R = \frac{-1,5(n-s)M_R}{\chi_{\alpha; n-s}^2}$ | $E_R = -1,5 M_R$ | U_R |

Luego, , la cota superior del intervalo del $100(1 - \alpha)\%$ de confianza para ν_{CIBE} es:

$$H_{\nu_{CIBE}} = \sum E_q - 0,04\theta_I + \left(\sum U_q \right)^{1/2}$$

Por lo tanto, si la cota superior $H_{\nu_{IBE}}$ (o bien, $H_{\nu_{CIBE}}$) es negativa o cero se demuestra IBE.

ii) Aproximación asintótica

Este método permite hallar una aproximación asintótica de la media y la varianza de ν_{IBE} y ν_{CIBE} (Patterson, 2003; Patterson and Jones, 2002,b,c). El uso de máxima verosimilitud restringida (REML: restricted maximum likelihood) asegura estimadores insesgados aún en conjuntos de datos con datos perdidos o no balanceados. En general, para calcular IBE en crossover replicados se necesitan tamaños de muestra que superen los 20 o 30 sujetos, por lo tanto una aproximación asintótica no es irracional.

Se obtienen los siguientes estimadores: $\hat{\sigma}_{BT}^2$, $\hat{\sigma}_{BR}^2$, $\hat{\sigma}_{WT}^2$, $\hat{\sigma}_{WR}^2$ y $\hat{\omega}_{RT}$ los cuales están normalmente distribuidos en el límite con matriz de varianza – covarianza apropiada al modelo planteado.

Para resolver el modelo por este método se puede usar SAS **proc mixed** con la opción de REML. Además se puede fijar una covarianza no estructurada usando la opción **type = UN** en **proc mixed**. Los estimadores de la varianza y covarianza obtenida con REML tienen como valores esperados el siguiente vector y la siguiente matriz:

$$\begin{pmatrix} \sigma_{BT}^2 \\ \omega_{RT} \\ \sigma_{BR}^2 \\ \sigma_{WT}^2 \\ \sigma_{WR}^2 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} l_{BT} & l_{BT \times \omega} & l_{BT \times BR} & l_{BT \times WT} & l_{BT \times WR} \\ l_{BT \times \omega} & l_{\omega} & l_{BR \times \omega} & l_{\omega \times WT} & l_{\omega \times WR} \\ l_{BT \times BR} & l_{BR \times \omega} & l_{BR} & l_{BR \times WT} & l_{BR \times WR} \\ l_{BT \times WT} & l_{\omega \times WT} & l_{BR \times WT} & l_{WT} & l_{WT \times WR} \\ l_{BT \times WR} & l_{\omega \times WR} & l_{BR \times WR} & l_{WT \times WR} & l_{WR} \end{pmatrix}$$

Si $\hat{\sigma}_{WR}^2 > 0,04$ entonces un estimador de ν_{IBE} para la escala de referencia (FDA Guidance, 2001) es:

$$\hat{\nu}_{IBE} = \hat{\delta}^2 + \hat{\sigma}_{BT}^2 + \hat{\sigma}_{BR}^2 - 2\hat{\omega}_{RT} + \hat{\sigma}_{WT}^2 - (1 + \theta_I) \hat{\sigma}_{WR}^2$$

Este estimador está distribuido en forma normal asintóticamente (Patterson, 2003; Patterson and Jones, 2002b) y es insesgado con esperanza y varianza:

$$E(\hat{\nu}_{IBE}) = \delta^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - (1 + \theta_I) \sigma_{WR}^2$$

$$V(\hat{\nu}_{IBE}) = 4\sigma_{\delta}^2 \delta^2 + l_{BT} + l_{BR} + 4l_{\omega} + l_{WT} + (1 + \theta_I)^2 l_{WR} + 2l_{BT \times BR} - 4l_{BT \times \omega} + 2l_{BT \times WT} - 2(1 + \theta_I)l_{BT \times WR} + 2l_{BR \times WT} - 4l_{BR \times \omega} - 2(1 + \theta_I)l_{BR \times WR} - 4l_{\omega \times WT} + 4(1 + \theta_I)l_{\omega \times WR} - 2(1 + \theta_I)l_{WT \times WR}$$

Análogamente, si $\hat{\sigma}_{WR}^2 \leq 0,04$ entonces un estimador de ν_{CIBE} para la escala constante (FDA Guidance, 2001) es:

$$\hat{\nu}_{CIBE} = \hat{\delta}^2 + \hat{\sigma}_{BT}^2 + \hat{\sigma}_{BR}^2 - 2\hat{\omega}_{RT} + \hat{\sigma}_{WT}^2 - \hat{\sigma}_{WR}^2 - 0,04\theta_I$$

$$E(\hat{\nu}_{CIBE}) = \delta^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2 - 0,04\theta_I$$

$$V(\hat{\nu}_{CIBE}) = 4\sigma_{\delta}^2 \delta^2 + l_{BT} + l_{BR} + 4l_{\omega} + l_{WT} + l_{WR} + 2l_{BT \times BR} - 4l_{BT \times \omega} + \\ + 2l_{BT \times WT} - 2l_{BT \times WR} + 2l_{BR \times WT} - 4l_{BR \times \omega} - 2l_{BR \times WR} - \\ - 4l_{\omega \times WT} + 4l_{\omega \times WR} - 2l_{WT \times WR}$$

Por lo tanto, cota superior del intervalo de 90% de confianza asintótico puede ser calculada:

$$\hat{\nu}_{IBE} + 1,645 \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\nu}_{IBE})} \quad \text{o bien} \quad \hat{\nu}_{CIBE} + 1,645 \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\nu}_{CIBE})}$$

donde los estimadores de la varianza se obtienen reemplazando los valores estimados de las varianzas y covarianzas en las fórmulas de $V(\hat{\nu}_{IBE})$ o $V(\hat{\nu}_{CIBE})$.

Finalmente, si la cota superior es negativa o cero se demuestra IBE.

3.2.4- Aplicación a datos experimentales

El cuadro dado a continuación corresponde a la cota superior del intervalo de 90% de confianza para IBE (el desarrollo se encuentra en los Apéndices IV al VIII)

| | Método de los Momentos | Aproximación Asintótica |
|--------------------------------|------------------------|-------------------------|
| | Referencia | Constante |
| Datos Tabla 15 | 0,184 | 0,159 |
| Datos Tabla 16 Sin sujeto 5 | -0,205 | -0,069 |
| Datos Tabla 16 Con sujeto 5 | ----- | ----- |
| Datos Tabla 17 | -0,069 | -0,024 |
| | | 0,039 |
| | | 0,236 |
| | | -0,009 |
| | | 0,215 |

Los valores en negrita satisfacen la condición de negatividad de la cota superior del intervalo de 90% de confianza para establecer IBE.

El cuadro que se da a continuación corresponde al intervalo de 90% de confianza para los estimadores de la varianza utilizando REML (ver Apéndice V)

| | Intra | Subject | Inter | Subject |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| | Test | Referencia | Test | Referencia |
| | $\hat{\sigma}_{WT}^2$ | $\hat{\sigma}_{WR}^2$ | $\hat{\sigma}_{BT}^2$ | $\hat{\sigma}_{BR}^2$ |
| Datos Tabla 15 | 0,0568 (0,027;0,208) | 0,0584 (0,028;0,214) | 0,1047 (0,042;0,690) | 0,0035 (0,002; ∞) |
| Datos Tabla 16 (Sin sujeto 5) | 0,0975 (0,048;0,315) | 0,1458 (0,072;0,471) | 0,1956 (0,084;1,004) | 0,2694 (0,115;1,45) |
| Datos Tabla 16 (Con sujeto 5) | 0,098 (0,049;0,31) | 0,1447 (0,073;0,457) | 0,1696 (0,074;0,848) | 0,2322 (0,1;1,219) |
| Datos Tabla 17 | 0,1272 (0,08;0,239) | 0,0745 (0,047;0,14) | 0,2078 (0,115;0,511) | 0,2791 (0,166;0,584) |

3.3– Bioequivalencia en promedio versus bioequivalencia individual

En 1992, con la publicación de la guía sobre estudios de bioequivalencia de la FDA (FDA/CDER, 1992) se podía pensar que finalmente se había llegado al consenso entre los investigadores y los organismos reguladores acerca del concepto central de la bioequivalencia en promedio³⁵.

Anderson y Hauck en 1990 señalaron que el diseño clásico de bioequivalencia en promedio sólo garantizaba que la biodisponibilidad de los productos era similar *en promedio*, es decir, cuestionaban que eso implicara la intercambiabilidad de los medicamentos en los pacientes (Anderson & Hauck, 1990).

A partir de ese momento se publicaron numerosas aproximaciones estadísticas a la bioequivalencia individual como los métodos trabajados en la sección anterior los

³⁵ http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/3_-_Bioequivalencia_media_vs._individual_el_caso_de_fenito%C3%ADna.pdf?sequence=9

cuales fueron finalmente adoptados en 2001 en una guía oficial de la FDA (FDA/CDER, 2001).

Posteriormente comenzaron los cuestionamientos a dicha normativa, principalmente acerca de si el nuevo criterio de bioequivalencia individual realmente poseía un valor agregado respecto a la bioequivalencia en promedio (Hauschke et al., 2007). Más aún, la IBE fue llamada una solución “teórica” a un problema “teórico” (Patterson, 2001).

Es un hecho reconocido que puede ser muy difícil probar la bioequivalencia en promedio de fármacos altamente variables mediante la aplicación del rango convencional de 80-125%. Para dichas drogas, pueden llegar a necesitarse muestras de hasta 100 voluntarios o más para poder probar bioequivalencia. Tsang (1996) planteaba una serie de posibles soluciones al problema de los fármacos altamente variables, entre ellas el ensanchamiento del intervalo de confianza para la bioequivalencia para C_{max}, desde el clásico 80-125% hasta 70-143%, y/o la redefinición de los límites de bioequivalencia basados en un criterio escalado a la variabilidad intra individual de la droga, ambas soluciones potenciales en el caso de los fármacos altamente variables de amplio margen terapéutico.

Por otro lado, el algoritmo publicado por Patterson en 2001 para diseños de bioequivalencia en promedio parece un enfoque razonable. Propone la forma de calcular el tamaño de muestra para un diseño estándar de crossover de dos períodos y la potencia deseada (probabilidad de éxito). Para los productos con una baja a moderada variación del sujeto, el diseño estándar de dos períodos puede utilizarse. Para fármacos altamente variables donde el tamaño de la muestra sobrepasa los recursos disponibles para un estudio cruzado de dos períodos, podría considerarse un diseño replicado y reevaluarse a tamaño de la muestra. En cuanto a considerar intervalos de confianza para C_{max} más largos, la guía sobre bioequivalencia de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products del 2008, que aún permanece en su versión preliminar, integra varias opciones de diseños de estudio discutidos en los últimos años, particularmente para las drogas altamente variables. La FDA en su guía del 2013 aclara que el uso de diseños replicados es una ventaja ya que utiliza menos sujetos, a pesar de que cada sujeto recibe las dosis más veces, pero que es especialmente recomendado para drogas de alta variabilidad.

En conclusión si bien los estudios replicados brindan mayor información que otros diseños (lo que puede justificar su aplicación en ciertas circunstancias en las que se desee evaluar una interacción o una varianza intra individual específica), la bioequivalencia individual constituye una metodología más compleja, costosa, que requiere más tiempo y voluntarios (y mayor número de administraciones y muestreos a dichos voluntarios). Estas desventajas experimentales, económicas y bioéticas, sumadas a la falta de beneficios significativos de la bioequivalencia individual respecto a la bioequivalencia en promedio, y a la capacidad de ésta última para adaptarse a las situaciones especiales descritas para los fármacos altamente variables, mediante la modificación de los límites de aceptación (de manera fija o escalada), hacen que en la mayoría de los casos carezca de justificación la realización de estudios de bioequivalencia individual.

3.4– Conclusiones del capítulo

En la primera sección de este capítulo se presentaron métodos estadísticos eficientes que permitieran establecer bioequivalencia en promedio en diseños replicados en ausencia de efectos carryover.

La diferencia fundamental en los tres métodos desarrollados radica en la forma de estimar la varianza de la diferencia de medias, razón por la cual se obtienen distintos intervalos de $(1 - 2\alpha) \times 100\%$ de confianza para $\mu_T - \mu_R$.

El primer método presentado fue el propuesto por Shein Chung Chow y Jen Pei Liu (*Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies*, 1992) en el que se consideró nula la varianza sujeto – formulación ($\sigma_D^2 = 0$). Se realizó la estimación de la varianza de la diferencia de medias suponiendo primero que las varianzas dentro de los sujetos eran iguales para las dos formulaciones ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2$) y luego suponiendo que eran distintas.

Posteriormente se desarrollaron dos métodos propuestos por la Food and Drug Administration en la guía del 2001. Con el *método de los momentos* se obtuvieron

estimadores insesgados e independientes de la diferencia de medias ($\delta = \mu_T - \mu_R$) y de la varianza ($\sigma_I^2 = \sigma_D^2 + \frac{\sigma_{WT}^2 + \sigma_{WR}^2}{2}$). Luego, se presentó el método de *aproximación*

asintótica basado en los estimadores de máxima verosimilitud restringida (REML), el cual permitió encontrar estimadores de cada uno de los componentes de la varianza.

Una diferencia importante de estos dos últimos métodos es que en el método de los momentos si un sujeto no recibió alguna de las dosis R o T en alguno de los períodos (*incomplete data*) no se debe incluir en el estudio mientras que en la aproximación asintótica se puede realizar la estimación aún con datos faltantes. Si bien esta diferencia significa una ventaja para este último método, ya que es usual en estudios de bioequivalencia que los datos estén incompletos, la desventaja es que en muchas situaciones de bioequivalencia en promedio, sin embargo, el tamaño de la muestra es menor a 30, con lo cual el procedimiento asintótico se vuelve cuestionable.

Estos métodos se aplicaron a los datos experimentales. El primer ejemplo corresponde a datos de AUC de dos tabletas genéricas de furosemide obtenidas con un diseño crossover replicado de dos secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT). El segundo ejemplo corresponde al estudio de dos secuencias y cuatro períodos (TRRT / RTTR) realizado para comparar dos tipos de tabletas de una prodroga olsalazine (OLZ) para la biodisponibilidad local de ácido N – acetil – 5 – aminosalicílico (ac – 5 – ASA) en colon. El tercer ejemplo corresponde a datos de AUC para 23 sujetos en cada una de las formulaciones test o referencia de Verapamil en un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

Se pudo observar que se arribó a conclusiones idénticas en cada uno de los ejemplos al buscar los intervalos del 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural con cada uno

de los métodos detallados. Más aún, en el ejemplo de olsalazine los datos son incompletos (ya que al sujeto 5 no se le administró ni R ni T en el segundo y tercer período) pero las conclusiones utilizando aproximación asintótica considerándolo en el estudio y excluyéndolo de él fueron iguales.

crecimiento en el 2009 se asocia principalmente a la desaceleración de la actividad económica producto de la crisis del 2008, que afectó sobre todo a los países desarrollados que consumen una gran parte de la producción farmacéutica mundial.

En el año 2011 la mayor participación en el mercado farmacéutico mundial era la que aportaba Estados Unidos (33%), seguido por Europa (30%) y Japón (18%). Sin embargo, no era menor la participación de América Latina a nivel mundial (7%), y por eso será analizado con mayor detalle en las próximas secciones (Delfos Consultores, 2013)

Al estudiar cómo evolucionó el ranking de países desde el 2007 al 2012 sobre el tamaño en el mercado farmacéutico (en dólares constantes), se puede destacar (IMS Health, 2013a):

- Estados Unidos continúa liderando el ranking mundial.
- China adquiere una mayor participación pasando del puesto 5° en el 2007 al 3° en el 2012
- Brasil incrementa notablemente su participación en el mercado mundial, ya que del 10° puesto en el 2007 alcanza el 6° puesto en el 2012
- Se distingue una menor performance de los países europeos (Francia, Italia, Reino Unido y España) a excepción de Alemania.

La proyección de la dinámica del mercado para el período 2012-2017 (IMS Health, 2013a):

- Estados Unidos continúa liderando el ranking mundial.
- China adquiere una mayor participación, superando a Japón y alcanzando el 2° puesto.
- Brasil continúa aumentando su participación en el mercado mundial, obteniendo el 4° puesto.

Por otro lado, se estima (IMS Health, 2013c) que el mercado de medicamentos será de aproximadamente USD\$1.200 miles de millones para el 2017. Además, en dicho

En la segunda sección de este capítulo se describieron métodos estadísticos que permitieran establecer bioequivalencia individual en un modelo con ausencia de efectos carryover.

Se desarrollaron dos métodos propuestos por la Food and Drug Administration en la guía del 2001 y en la guía *Statistical Methods for Obtaining Confidence Intervals for Individual and Population Bioequivalence Criteria* (2003, 2005). Con el método de los momentos se obtuvieron estimadores insesgados de las componentes del modelo: diferencia de medias, suma de varianzas del numerador y la varianza dentro del sujeto (withing subject variability) con la formulación R. La varianza entre sujetos (between subject variability) no se estima. El problema de este método es que es potencialmente sensible al sesgo producido por datos faltantes (Patterson and Jones, 2002).

La guía de la FDA del 2001 adopta el método de Hyslop, Hsuan y Holder (2000) para construir la cota superior del intervalo de $(1 - \alpha) \times 100\%$ de confianza para demostrar IBE.

Luego, se presentó el método de *aproximación asintótica* que permitió hallar una aproximación asintótica de la media y la varianza de v_{IBE} y v_{CIBE} (Patterson, 2003; Patterson and Jones, 2002,b,c). El uso de máxima verosimilitud restringida (REML: restricted maximum likelihood) asegura estimadores insesgados aún en conjuntos de datos con datos perdidos o no balanceados.

Al aplicar estos métodos a los datos de la bibliografía se obtuvieron cotas superiores de los intervalos del 90% de confianza para IBE distintos. La conclusión que yo estimo es que el tamaño de muestra de los ejemplos no es suficientemente grande como para aplicar la aproximación asintótica, provocando una diferencia en las conclusiones con los dos métodos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La industria farmacéutica es un sector considerado estratégico por las políticas nacionales de la gran mayoría de los países desarrollados debido a su vínculo con la generación del conocimiento científico, la tecnología, la atención de la salud y la producción de bienes con alto valor agregado. Este sector requiere elevadas tasas de inversión en I+D debido al gran tiempo requerido para desarrollar el producto, la multiplicidad de líneas de investigación y eventual fracaso en alguna de las fases de la etapa clínica.

Las evaluaciones económicas orientan el proceso de toma de decisiones en el ámbito de la administración sanitaria, en los servicios de salud y en las empresas farmacéuticas.

Pero para desarrollar una evaluación económica fidedigna es importante rescatar que estudios para las cuatro fases de análisis clínicos son necesarios. Los estudios de bioequivalencia permiten medir y obtener datos concretos de las especialidades medicinales que se consideran similares o equivalentes farmacéuticas, en comparación con el producto innovador o referente. La regulación actual establece como metodología de evaluación la bioequivalencia en promedio para diseños dos formulaciones y dos períodos.

Teniendo en cuenta lo desarrollado y en base a los objetivos propuestos para el presente trabajo se enuncian a continuación las conclusiones obtenidas.

Los desafíos a los cuales se enfrenta la industria farmacéutica son muchos. Los laboratorios nacionales cuentan con oportunidades para ganar mercados externos todavía no explorados y para consolidar su posicionamiento en los mercados ya abiertos. Además hay una gran necesidad de contar con una normativa que impulse a los laboratorios a hacer estudios de bioequivalencia en los medicamentos genéricos, la que facilitaría el ingreso de medicamentos argentinos en mercados más exigentes.

La aparición de productos genéricos en el mercado, que se produce como una estrategia para aumentar la accesibilidad de la población al medicamento, disminuye los costos

asociados a la farmacoterapia, generando un efecto que beneficia especialmente a los sectores sociales de bajo poder adquisitivo.

A los medicamentos no-innovadores no se les exige que repitan la misma batería de estudios que los innovadores, simplemente porque no es necesario, además de que éticamente no sería correcto repetir ensayos clínicos que fueran estrictamente necesarios. El aumento de la oferta de productos disponibles en el mercado de medicamentos provoca, entonces, que en todos los lugares autorizados para la dispensación de medicamentos sea una práctica común el intercambio entre productos conteniendo el mismo principio activo en la misma dosis, es decir, de un producto similar y el innovador, o de dos productos similares entre sí.

El hecho de no poder aplicar las conclusiones de los estudios clásicos de bioequivalencia a todos y cada uno de los individuos implica la necesidad de tomar ciertas precauciones al intentar sustituir un medicamento por una formulación bioequivalente, a pesar de ser ésta una práctica avalada en nuestro país por la Ley 25.649, de prescripción por nombre genérico o denominación común internacional.

Al administrar un fármaco, se desarrolla un sistema individuo-medicamento variable, no solamente entre los distintos sujetos, sino incluso para un mismo individuo, debido a factores dependientes tanto del medicamento (variabilidad intra producto) como del sujeto (variabilidad intra individual). Por lo tanto, en varios individuos de la población los medicamentos test (T) y referencia (R) podrían ser bioequivalentes, pero no intercambiables.

Por ello, a partir de 1997 y en particular en las guías del 2001 la FDA aconseja utilizar diseños replicados con el fin de estimar la varianza en el individuo a través de la bioequivalencia individual. Después de muchos debates, se concluyó que para productos con una baja a moderada variación del sujeto, el diseño estándar de dos períodos puede utilizarse. Para fármacos altamente variables donde el tamaño de la muestra sobrepasa los recursos disponibles para un estudio cruzado de dos períodos, podría considerarse un diseño replicado y reevaluar el tamaño de la muestra.³⁶

³⁶ La guía sobre bioequivalencia de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products del 2008 integra varias opciones de diseños de estudio discutidos en los últimos años, particularmente para

En conclusión, la posibilidad de sustituir ciertos medicamentos por sus formulaciones genéricas debería valorarse en términos de bioequivalencia individual pero los estudios han demostrado que constituye una metodología más compleja y costosa ya que requiere más tiempo debido al mayor número de administraciones a los voluntarios. El desarrollo de productos genéricos de drogas de alta variabilidad es una preocupación importante para la industria de medicamentos. Al no detectarse beneficios significativos de la bioequivalencia individual respecto de la bioequivalencia en promedio en cuanto a la intercambiabilidad de medicamentos genéricos, los organismos reguladores consideran diferentes enfoques coincidiendo que el uso de diseños replicados en drogas altamente variables permite disminuir el tamaño de muestra sin aumentar el riesgo del paciente.

Durante el desarrollo de esta tesis se realizaron algunas observaciones que podrían implicar un desafío científico tecnológico y con ello impulsar diferentes líneas de trabajo futuro.

1) La estrategia de producción de los laboratorios locales es altamente dependiente de la importación de principios activos.

La producción de medicamentos es un proceso que abarca cuatro etapas principales: investigación básica de una nueva entidad molecular, ensayos preclínicos, ensayos clínicos y formulación (incluyendo el registro) del medicamento a escala industrial. Por lo tanto, los principales esfuerzos deben estar orientados al fortalecimiento de la producción de principios activos, ya que la dependencia con el mercado externo para la provisión de insumos resulta altamente sensible a la política cambiaria. Esto sería un aspecto de crucial importancia para lograr una producción competitiva a escala internacional.

las drogas altamente variables. La FDA en su guía del 2013 aclara que el uso de diseños replicados es una ventaja ya que utiliza menos sujetos, a pesar de que cada sujeto recibe las dosis más veces, pero que es especialmente recomendado para drogas de alta variabilidad.

2) La escasez de desarrollos de tareas de I + D sobre drogas para las enfermedades exclusivas de la región.

Si bien algunos laboratorios pequeños y los laboratorios de producción pública han tenido un buen rendimiento en los últimos años no cuentan actualmente con capacidades adecuadas para el desarrollo de tareas de investigación sobre drogas que permitan prevenir y combatir patologías regionales. Estas enfermedades (denominadas *enfermedades huérfanas*) no suelen investigarse por falta de escala, aunque muchas de estas patologías, tienen una importante significación sanitaria a escala nacional (por ejemplo: Mal de Chagas) y regionales (dengue)³⁷. Estas enfermedades son sumamente dañinas para la población de nuestro país y la industria nacional tiene capacidad para el desarrollo de medicamentos para estas patologías.

Por lo tanto promover que los laboratorios puedan realizar tareas de I + D sobre drogas que permitan combatir este tipo de enfermedades tendría un doble impacto: por un lado, no se aprovecha la posibilidad de producir y comerciar para el mercado interno productos que serían de suma importancia. Por el otro, una franja importante de los habitantes de la Argentina requiere acceder a este tipo de drogas para la prevención y cura de estas patologías.

3) Es muy incipiente vinculación científico tecnológica existente entre laboratorios privados y universidades, a fin de desarrollar proyectos de investigación orientados desde la demanda del sector.

Es necesario mejorar la articulación entre diferentes instituciones, con el objeto de lograr una integración de las actividades que favorezca el uso racional de medicamentos y facilite la investigación y el desarrollo tecnológico en el área.

A su vez, la falta de este tipo de interacción imposibilita la transferencia de tecnologías y la incorporación de investigadores universitarios a las diferentes empresas que componen el sector farmacéutico argentino.

Paralelamente, existen dificultades para exportar medicamentos nacionales ya que el apto sanitario emitido por el ANMAT (Administración Nacional de

³⁷ http://www.cofecyt.mincyt.gov.ar/pcias_pdfs/caba/uia_farma_y_biofarma_08.pdf

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) no es suficiente para que el medicamento ingrese a otro país. Es necesario realizar nuevamente los datos de prueba según lo requerido por el país de destino. En estos casos, los laboratorios públicos o de universidades podrían ofrecer este servicio a la industria farmacéutica local. Por ejemplo en EE. UU., los laboratorios poseen convenios con Universidades, las cuales realizan los estudios clínicos necesarios para la aprobación de la droga.

Por lo tanto posibles soluciones se obtendrían desarrollando equipos de trabajo que integren los diferentes tipos de investigaciones y/o ensayos realizados por laboratorios y/o centros de estudios universitarios e impulsando la oferta por parte de los laboratorios públicos y/o de universidades de los análisis requeridos para obtener el apto sanitario para poder exportar. Esto lograría una articulación entre laboratorios y universidades como así también proyectos de investigación científica y tecnológica orientados a las demandas de las empresas.

4) El fomento de la producción pública de medicamentos como una estrategia política para cubrir las necesidades de Estado en medicamentos.

Los laboratorios de producción pública argentinos nacieron en diferentes épocas y lugares del país, por ello que presentan diferentes niveles de complejidad y potencialidades, ya que además han sido creados para resolver problemáticas de distintas localidades del ámbito nacional, provincial o municipal.

El sector de producción pública de medicamentos en Argentina nunca representó una amenaza para el sector privado, ya que éste último, sea de origen nacional o internacional ha liderado el mercado. Sin embargo, luego de la crisis sufrida en el país en el año 2001 la producción pública consiguió ganar espacio en la agenda del Estado Nacional³⁸.

Sería de esperar que el Estado en su rol de productor de medicamentos complementase el fomento de la producción propiamente dicha con la creación de un sólido marco regulatorio que controle todas las etapas de la cadena que van desde la producción,

³⁸ <http://www.oiapss.org/wp-content/uploads/2014/07/Art-Produccion-p%C3%BAblica-de-Medicamentos-Arg-Junio-2014-1-1.pdf>

pasando por la distribución hasta llegar al consumo, el fomento del uso racional de los productos y los posteriores controles post-venta de los medicamentos. Incurriendo además en la capacitación adecuada de los recursos humanos, en la integración de grupos de investigación y desarrollo, estableciendo incluso alianzas público-privadas y fomentando también cooperación entre países.

Por tal motivo, es necesaria la creación de mecanismos de intervención en los laboratorios de provisión pública de medicamentos con el fin de optimizar su capacidad de producción.

5) Las evaluaciones económicas se pueden desarrollar a lo largo de la investigación en las diferentes fases de los ensayos

Como ya se comentó el proceso de desarrollo de un medicamento se divide en dos etapas. La etapa preclínica, en la que se identifica una droga o molécula relacionada con cierta patología, se desarrolla y se verifica su interacción con el sitio de interés donde se busca que actúe. La etapa clínica se divide en fases: Fase I (seguridad), Fase II (eficacia), Fase III (eficacia comparativa) y Fase IV (farmacovigilancia).

En los ensayos en Fase I aunque es necesario incluir muchas asunciones y suposiciones, ya que los datos disponibles son escasos, su elaboración puede servir como orientación sobre las cualidades de eficacia, seguridad y coste que debería tener un nuevo medicamento para poder presentar ventajas sobre los productos ya existentes en el mercado, estos modelos pueden servir para fijar prioridades sobre qué productos de todos los existentes deberían continuar el proceso de desarrollo y cuáles deberían ser abandonados. En los ensayos en Fase II se pueden incluir cuestionarios de calidad de vida, hacer una estimación del precio del producto y actualizar el modelo creado en la fase anterior. Se podrán planificar evaluaciones y estudios posteriores que ayudarán a elegir el tratamiento comparativo para la siguiente fase de investigación. En los ensayos en Fase III se mejorarán los datos a incluir en las evaluaciones económicas. La Fase IV es la fase idónea para realizar nuevos modelos, incluir nuevas alternativas (los más empleados en la asistencia o los más baratos) y debería intentarse emplear marcadores finales de la eficacia (años de vida ganados, etc). Se van a emplear diseños más pragmáticos y naturalísticos, intentando reconstruir condiciones de uso habituales.

Servirán junto con las evaluaciones desarrolladas durante la Fase III para mostrar a los agentes decisores las posibles ventajas frente a las alternativas y ayudarles a tomar decisiones sobre formularios, práctica clínica y protocolos. También servirán de soporte para decisiones de reembolso (Ortega, 2010)

Por lo tanto, una evaluación económica completa puede usarse para respaldar decisiones en diversas áreas como tratamiento individual de pacientes, manejo de formularios, desarrollo de guías farmacológicas, iniciativas para el manejo terapéutico de enfermedades y evaluación de servicios farmacéuticos. Es por ello por lo que la utilidad de la farmacoeconomía reside en sus aplicaciones para la toma de decisiones en el campo del sistema de salud.

Para finalizar, y como propuesta para continuar esta investigación, se tendría que realizar una evaluación económica eficiente con respecto a medicamentos genéricos y su intercambiabilidad, teniendo en cuenta que menor costo del producto puede no significar un menor costo en el gasto en salud, lo cual contrarrestaría el ahorro producido por el intercambio.

APÉNDICE I

Para estimar el error cuadrático medio del análisis de la varianza fijando el modelo planteado en la sección 3.1 se puede usar el siguiente programa de SAS.

```
proc glm data=data;
class sequence subject period form;
model logauc=subject(sequence) period form sequence/ss1 ss2 ss3 ss4 solution p;
test h=sequence e=subject(sequence)/h type=3 etype=3;
means form period sequence;
lsmeans sequence form/stderr pdiff e=subject(sequence);
run;
```

Para los datos de la Tabla 15

Variable dependiente: logauc

| Fuente | Suma de Cuadrado de | DF | cuadrados | la media | F-Valor | Pr > F |
|----------------|---------------------|----|------------|-------------------|---------|--------|
| Modelo | | 11 | 1.41028600 | 0.12820782 | 1.56 | 0.1863 |
| Error | | 20 | 1.64264386 | 0.08213219 | | |
| Total correcto | | 31 | 3.05292986 | | | |

Para los datos de la Tabla 16

Variable dependiente: logauc

| Fuente | Suma de Cuadrado de | DF | cuadrados | la media | F-Valor | Pr > F |
|--------|---------------------|----|-------------|------------|---------|--------|
| Modelo | | 12 | 10.57510520 | 0.88125877 | 9.40 | <.0001 |

| | | | |
|----------------|----|-------------|------------|
| Error | 23 | 2.15621256 | 0.09374837 |
| Total correcto | 35 | 12.73131777 | |

Para los datos de la Tabla 17

Variable dependiente: logauc

Suma de Cuadrado de

| Fuente | DF | cuadrados | la media | F-Valor | Pr > F |
|--------|----|-------------|------------|---------|--------|
| Modelo | 26 | 22.31765235 | 0.85837124 | 8.64 | <.0001 |

| | | | |
|-------|----|------------|------------|
| Error | 65 | 6.45721616 | 0.09934179 |
|-------|----|------------|------------|

| | | | |
|----------------|----|-------------|--|
| Total correcto | 91 | 28.77486851 | |
|----------------|----|-------------|--|

En este apartado desarrollaremos los métodos de cálculo de las aplicaciones de la sección 3.1

Ejemplo 1: (Datos Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del el error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,082 \quad gl = 20$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,725 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,082} = -0,194$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,725 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,082} = 0,156$$

Por lo tanto, $(-0,194; 0,156) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

informe también se destaca que EE.UU, los 5 países de Europa con mayor participación (Alemania, Francia, Italia, Reino Unido, España), Japón y China representarán el 67% del gasto mundial en medicamentos en 2017.

ii) Investigación y Desarrollo. Laboratorios

Como fue destacado, el éxito de la industria se basa en la innovación continua, para la prevención y el tratamiento de distintos tipos de enfermedades, y para la mejora de los medicamentos y los tratamientos existentes (IFPMA, 2011)

En el campo analizado, los resultados de la innovación farmacéutica son enormemente positivos desde numerosos puntos de vista, tanto a nivel económico como sanitario. Los pacientes pueden considerarse muy favorecidos, ya que dichas innovaciones proporcionan importantes beneficios en términos de esperanza y calidad de vida. Entre los años 1986 y 2000 el aumento total de la esperanza de vida media en el mundo fue de 1,96 años, de los que el 40% se debió exclusivamente a la eficacia de los nuevos medicamentos que aparecieron en ese periodo de tiempo (Arnés, 2008).

De todos los sectores industriales, la industria farmacéutica es uno de los que ha invertido sistemáticamente más en I + D, incluso en tiempos de crisis económica y financiera. En EEUU, y en comparación con otras industrias de alta tecnología, el gasto anual de la industria farmacéutica es cinco veces mayor que la de la industria aeroespacial y de defensa, 4,5 veces más que la industria química, y 2,5 veces más que la industria de los software y servicios informáticos (IFPMA, 2012).

Entre los factores que facilitan la innovación farmacéutica, podemos distinguir: fuerza de trabajo altamente capacitado, agrupamientos de empresas que proporcionen apoyo en tecnologías esenciales, entornos regulatorios eficientes para evaluar el diseño de ensayos clínicos, sistemas de apoyo bien regulados para la inscripción, universidades médicas destacadas y médicos/investigadores capacitados para el diseño, entre otros (IFPMA, 2012).

Katz (2008) afirma: “El ‘animal spirits’ empresario y la conducta innovativa dependen de manera crucial de las expectativas que las empresas se forman acerca de la

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,82; 1,17) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,115 \quad gl = 12$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,782 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) \frac{0,115}{2}} = -0,17$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,782 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) \frac{0,115}{2}} = 0,132$$

Por lo tanto, $(-0,17; 0,132) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,84; 1,14) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad M_I = 0,132 \quad gl = 6$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,943 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,132} = -0,269$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,943 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,132} = 0,231$$

Por lo tanto, $(-0,269; 0,231) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,76; 1,26) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

Ejemplo 2: (Datos Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR). El sujeto 5 no fue incluido en el análisis.

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,094 \quad gl = 23$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,714 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,094} = -0,007$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,714 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,094} = 0,345$$

Por lo tanto, $(-0,007; 0,345) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,99; 1,41) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,243 \quad gl = 14$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,761 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,243}{2}} = -0,037$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,761 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,243}{2}} = 0,375$$

Por lo tanto, $(-0,037; 0,375) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,96; 1,45) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

- Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad M_T = 0,037 \quad gl = 7$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,895 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,037} = 0,047$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,895 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,037} = 0,291$$

Por lo tanto, $(0,047; 0,291) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(1,05; 1,34) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

Ejemplo 3: (Datos Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,099 \quad gl = 65$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,669 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,099} = -0,13$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,669 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,099} = 0,09$$

Por lo tanto, $(-0,13; 0,09) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,88; 1,09) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,202 \quad gl = 38$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,686 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,202}{2}} = -0,132$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,686 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,202}{2}} = 0,092$$

Por lo tanto, $(-0,132; 0,092) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,88; 1,1) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad M_I = 0,059 \quad gl = 19$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,729 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,059} = -0,108$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,729 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,059} = 0,068$$

Por lo tanto, $(-0,108; 0,068) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,90; 1,07) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

APÉNDICE II

En este apartado desarrollaremos los métodos de cálculo de las aplicaciones de la sección 3.2

Ejemplo 1: (Datos Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del el error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,082 \quad gl = 20$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,725 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,082} = -0,194$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,725 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,082} = 0,156$$

Por lo tanto, $(-0,194; 0,156) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,82; 1,17) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas son bioequivalentes en promedio.

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,115 \quad gl = 12$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,782 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) \frac{0,115}{2}} = -0,17$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,782 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) \frac{0,115}{2}} = 0,132$$

Por lo tanto, $(-0,17; 0,132) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,84; 1,14) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas son bioequivalentes en promedio.

- Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019 \quad M_I = 0,132 \quad gl = 6$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 - 1,943 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right) 0,132} = -0,269$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,019 + 1,943 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{4} \right)} 0,132 = 0,231$$

Por lo tanto, $(-0,269; 0,231) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,76; 1,26) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

Ejemplo 2: (Datos Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR). El sujeto 5 no fue incluido en el análisis.

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,094 \quad gl = 23$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,714 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right)} 0,094 = -0,007$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,714 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right)} 0,094 = 0,345$$

Por lo tanto, $(-0,007; 0,345) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,99; 1,41) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,243 \quad gl = 14$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,761 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,243}{2}} = -0,037$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{V}ar(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,761 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,243}{2}} = 0,375$$

Por lo tanto, $(-0,037; 0,375) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,96; 1,45) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

- Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169 \quad M_I = 0,037 \quad gl = 7$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} - t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 - 1,895 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,037} = 0,047$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = 0,169 + 1,895 \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{1}{4} + \frac{1}{5} \right) 0,037} = 0,291$$

Por lo tanto, $(0,047; 0,291) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90%

de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(1,05; 1,34) \not\subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las dos tabletas no son bioequivalentes en promedio.

Ejemplo 3: (Datos Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

- Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 = \sigma_{WR}^2 = \sigma_e^2$)

Para el cálculo del el error cuadrático medio al realizar el análisis de la varianza del modelo planteado se utilizó el método desarrollado en el Apéndice I.

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad \hat{\sigma}_e^2 = 0,099 \quad gl = 65$$

posibilidad de alcanzar rentas extraordinarias en la economía y de su mayor o menor facilidad de apropiarlas. Estas últimas, a su vez, parecen estar fuertemente condicionadas por el marco institucional en que opera la economía en un determinado contexto histórico”⁶.

En las Tabla 1 se consigna el gasto en I+D por miembros de PhRMA en el periodo 1980-2012:

Tabla 1. Gasto en I+D por miembros de PhRMA

| Año | Gasto en I+D |
|-------------|---------------------|
| 1980 | \$2.0 billion |
| 1990 | \$8.4 billion |
| 2000 | \$26.0 billion |
| 2005 | \$39.9 billion |
| 2006 | \$43.0 billion |
| 2007 | \$47.9 billion |
| 2008 | \$47.4 billion |
| 2009 | \$46.4 billion |
| 2010 | \$50.7 billion |
| 2011 | \$48.6 billion |
| 2012 | \$49.6 billion |

Fuente: PhRMA, 2014

A nivel mundial, el monto invertido en Investigación y Desarrollo, por parte de las empresas miembro de PhRma (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) alcanzó los U\$49,6 miles de millones en 2012, representando el 17,3% del

⁶Katz, J. (2008). “Una nueva visita a la teoría del desarrollo económico”. CEPAL. Colección Documentos de proyectos. Pág. 23.

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,669 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,099} = -0,13$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,669 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,099} = 0,09$$

Por lo tanto, $(-0,13; 0,09) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,88; 1,09) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de Liu y Chow ($\sigma_{WT}^2 \neq \sigma_{WR}^2$)

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad \hat{\sigma}^2 = \hat{\sigma}_{WT}^2 + \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,202 \quad gl = 38$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,686 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,202}{2}} = -0,132$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05;gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,686 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) \frac{0,202}{2}} = 0,092$$

Por lo tanto, $(-0,132; 0,092) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,88; 1,1) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

▪ Método de los momentos

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \quad \hat{\mu}_R = 5,656 \quad \hat{\delta} = -0,02 \quad M_I = 0,059 \quad gl = 19$$

El intervalo de 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ se obtiene de la siguiente forma

$$L_1 = \hat{\delta} + t_{0,05; gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 - 1,729 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,059} = -0,108$$

$$U_1 = \hat{\delta} + t_{0,05; gl} \sqrt{\hat{Var}(\hat{\delta})} = -0,02 + 1,729 \sqrt{\frac{1}{16} \left(\frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{6} + \frac{1}{5} \right) 0,059} = 0,068$$

Por lo tanto, $(-0,108; 0,068) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$

Aplicando la función exponencial al intervalo anterior obtenemos el intervalo de 90% de confianza para $\frac{\mu_T}{\mu_R}$ en la escala natural: $(0,90; 1,07) \subset (0,80; 1,25)$

Luego, por (6) y (7), concluimos que estos resultados sugieren que las formulaciones T y R son bioequivalentes en promedio.

APÉNDICE III

A continuación se detalla el programa SAS utilizado (adaptado y modificado de Jones and Kenward, 2003) para establecer ABE e IBE en diseños crossover replicados utilizando PROC MIXED y método REML.

```
proc mixed data=data method=reml ITDETAILS CL=WALD  
ALPHA=0.1 scoring=50 maxiter=200 IC ASYCOV;  
class sequence subject period form;  
model logauc=sequence period form period*sequence(form)/ ddfm=kenwardroger;  
random form / type=UN subject=subject G;  
repeated / group=form subject=subject;  
lsmeans form / pdiff cl alpha=0.1;  
estimate 'T-R' form 1 -1 / CL ALPHA=0.1;  
ods output Estimates=BLUEUN CovParms=COVUN AsyCov=ascovun;  
run;
```

```
data covdun(keep=delta2 asigdel);  
set blueun;  
delta2=ESTIMATE*ESTIMATE;  
asigdel=STDERR*STDERR;  
run;
```

```
data covunBT(keep=l_BT l_BTxw l_BTxBR l_BTxWT l_BTxWR);  
set ascovun;  
if COVPARM='UN(2,2)';  
l_BT=COVP3;  
l_BTxw=COVP2;  
l_BTxBR=COVP1;  
l_BTxWT=COVP5;
```

```
l_BTxWR=COVP4;
```

```
run;
```

```
data covunw(keep=l_w l_BRxw l_wxWT l_wxWR);
```

```
set ascovun;
```

```
if COVPARM='UN(2,1)';
```

```
l_w=COVP2;
```

```
l_BRxw=COVP1;
```

```
l_wxWT=COVP5;
```

```
l_wxWR=COVP4;
```

```
run;
```

```
data covunBR(keep=l_BR l_BRxWT l_BRxWR);
```

```
set ascovun;
```

```
if COVPARM='UN(1,1)';
```

```
l_BR=COVP1;
```

```
l_BRxWT=COVP5;
```

```
l_BRxWR=COVP4;
```

```
run;
```

```
data covunWT(keep=l_WT l_WTxWR);
```

```
set ascovun;
```

```
if COVPARM='Residual' and Row=5;
```

```
l_WT=COVP5;
```

```
l_WTxWR=COVP4;
```

```
run;
```

```
data covunWR(keep=l_WR);
```

```
set ascovun;
```

```
if COVPARM='Residual' and Row=4;
```

```
l_WR=COVP4;
```

run;

data blueUN(keep=undiff unlow unup unratio unrlow unrup);

set blueun;

undiff=ESTIMATE;

unratio=exp(undiff);

unlow=LOWER;

unrlow=exp(unlow);

unup=UPPER;

unrup=exp(unup);

run;

data bsigaun(keep=bsdaun bsigaun);

set covun;

if substr(COVARM,1,6)='UN(2,2';

bsigaun=ESTIMATE;

bsdaun=SQRT(ESTIMATE);

run;

data bsigbun(keep=bsdbun bsigbun);

set covun;

if substr(COVARM,1,6)='UN(1,1';

bsigbun=ESTIMATE;

bsdbun=SQRT(ESTIMATE);

run;

data wsigaun(keep=wsdaun wsigaun);

set covun;

if substr(GROUP,6,1)='T';

wsigaun=ESTIMATE;

wsdaun=SQRT(ESTIMATE);

run;

data wsigbun(keep=wsdbun wsigbun);

set covun;

if substr(GROUP,6,1)='R';

wsigbun=ESTIMATE;

wsdbun=SQRT(ESTIMATE);

run;

data covun(keep=covun);

set covun;

if substr(COVPARM,1,6)='UN(2,1';

covun=ESTIMATE;

run;

data covun(keep=bsigaun bsdaun bsigbun bsdbun covun wsigaun wsdaun wsigbun
wsdbun sigdun rhoun);

merge bsigaun bsigbun wsigaun wsigbun covun;

sigdun=bsigaun+bsigbun-(2*covun);

rhoun=covun/(bsdaun*bsdbun);

run;

data ascovun(keep=v_ibeun v_cibeun f_ibeun f_cibeun ubibeun ubcibeun);

merge covdun covunBT covunw covunBR covunWT covunWR covun;

theta=(((log(1.25))**2)+0.05)/0.04;

v_ibeun=delta2+sigdun+wsigaun-((1+theta)*wsigbun);

v_cibeun=delta2+sigdun+wsigaun-wsigbun-(0.04*theta);

f_ibeun=(4*asigdel*delta2)+l_BT+l_BR+(4*l_w)+l_WT+((1+theta)*(1+theta)*l_WR)

+(2*l_BTxBR)-(4*l_BTxw)+(2*l_BTxWT)-(2*(1+theta)*l_BTxWR)-

(4*l_BRxw)+(2*l_BRxWT)-(2*(1+theta)*l_BRxWR)-

(4*l_wxWT)+(4*(1+theta)*l_wxWR)-(2*(1+theta)*l_WTxWR);

```

f_cibeun=(4*asigdel*delta2)+l_BT+l_BR+(4*l_w)+l_WT+l_WR+
(2*l_BTxBR)-(4*l_BRxw)+(2*l_BRxWT)-(2*l_BRxWR)-(4*l_wxWT)+(4*l_wxWR)-
(2*l_WTxWR);
ubibeun=v_ibeun+((probit(0.95))*sqrt(f_ibeun));
ubcibeun=v_cibeun+((probit(0.95))*sqrt(f_cibeun));
run;

proc print data=ascovun;
var ubibeun ubcibeun;
run;

```

Ejemplo 1: (Datos Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

Las salidas con el programa anterior son:

Least Squares Means

Error

| Effect | form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-----------|----------|----|---------|---------|------|--------|--------|
| form | R | 5.0542 | 0.06392 | 6 | 79.07 | <.0001 | 0.1 | 4.9300 | 5.1784 |
| form | T | 5.0353 | 0.1290 | 6 | 39.04 | <.0001 | 0.1 | 4.7847 | 5.2860 |

Differences of Least Squares Means

Error

| Effect | form | _form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-------|-----------|----------|----|---------|---------|------|---------|--------|
| form | R | T | 0.01886 | 0.1287 | 6 | 0.15 | 0.8883 | 0.1 | -0.2312 | 0.2689 |

Obs ubibeun ubcibeun

1 0.18427 0.15940

Se puede observar que el intervalo del 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ es $(-0,2689; 0,2312) \not\subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$, o bien, exponenciando, $(0,76; 1,26) \not\subset (0,80; 1,25)$. Concluimos que ambas formulaciones no son bioequivalentes en promedio

Además en esta salida se puede observar que las cotas superiores para determinar IBE (tanto para escala de referencia como para escala constante) son mayores que cero. Concluimos que no podemos establecer IBE

Ejemplo 2: (Datos Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR).

Si el sujeto 5 se excluye del análisis, las salidas con el programa anterior son:

Least Squares Means

Error

| Effect | form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-----------|----------|----|---------|---------|------|--------|--------|
| form | R | 4.1794 | 0.1962 | 7 | 21.30 | <.0001 | 0.1 | 3.8076 | 4.5512 |
| form | T | 4.3487 | 0.1658 | 7 | 26.23 | <.0001 | 0.1 | 4.0346 | 4.6629 |

Differences of Least Squares Means

Error

| Effect | form | _form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-------|-----------|----------|----|---------|---------|------|---------|----------|
| form | R | T | -0.1693 | 0.06490 | 7 | -2.61 | 0.0350 | 0.1 | -0.2923 | -0.04637 |

Obs ubibeun ubcibeun

1 0.048603 0.30236

Se puede observar que el intervalo del 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ es $(0,04637; 0,2923) \notin (-\ln(1,25); \ln(1,25))$, o bien, exponenciando, $(1,05; 1,34) \notin (0,80; 1,25)$. Concluimos que ambas formulaciones no son bioequivalentes en promedio

Además en esta salida se puede observar que las cotas superiores para determinar IBE (tanto para escala de referencia como para escala constante) son mayores que cero. Concluimos que no podemos establecer IBE

Si el sujeto 5 está incluido en el análisis, las salidas con el programa anterior son:

Least Squares Means

Error

| Effect | form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-----------|----------|------|---------|---------|------|--------|--------|
| form | R | 4.1753 | 0.1763 | 7.97 | 23.68 | <.0001 | 0.1 | 3.8473 | 4.5032 |
| form | T | 4.3370 | 0.1493 | 7.98 | 29.04 | <.0001 | 0.1 | 4.0591 | 4.6148 |

Differences of Least Squares Means

Error

| Effect | form | _form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-------|-----------|----------|------|---------|---------|------|----------------|-----------------|
| form | R | T | -0.1617 | 0.06365 | 7.46 | -2.54 | 0.0367 | 0.1 | -0.2812 | -0.04223 |

Obs ubibeun ubcibeun

1 0.039388 0.23649

Se puede observar que no hay prácticamente diferencia en el intervalo para determinar ABE y la conclusión sobre IBE es idéntica.

Ejemplo 3: (Datos Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

Las salidas con el programa anterior son:

Least Squares Means

Error

| Effect | form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|-----------|----------|----|---------|---------|------|--------|--------|
| form | R | 5.6556 | 0.1176 | 19 | 48.08 | <.0001 | 0.1 | 5.4522 | 5.8591 |
| form | T | 5.6360 | 0.1090 | 19 | 51.72 | <.0001 | 0.1 | 5.4476 | 5.8244 |

Differences of Least Squares Means

Error

| Effect | form | form | Estimador | estándar | DF | Valor t | Pr > t | Alfa | Lower | Upper |
|--------|------|------|-----------|----------|----|---------|---------|------|----------|--------|
| form | R | T | 0.01963 | 0.05091 | 19 | 0.39 | 0.7041 | 0.1 | -0.06841 | 0.1077 |

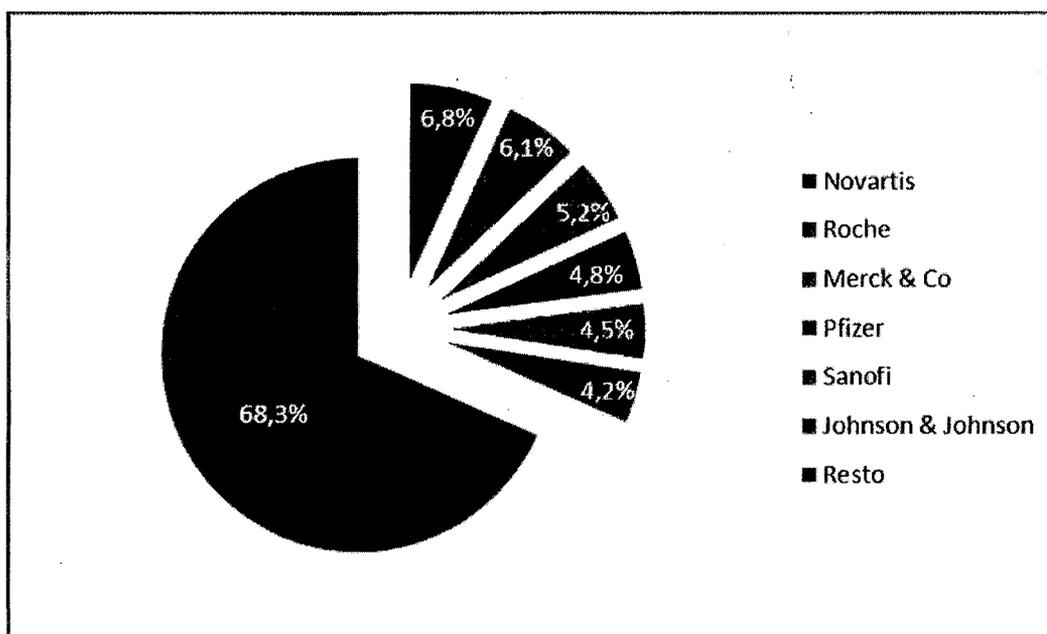
| | Obs | ubibeun | ubcibeun |
|---|--------------|---------|----------|
| 1 | -0.008893753 | 0.21501 | |

Se puede observar que el intervalo del 90% de confianza para $\mu_T - \mu_R$ es $(-0,1077; 0,06841) \subset (-\ln(1,25); \ln(1,25))$, o bien, exponenciando,

total facturado. En la tabla 1 se destaca el aumento de casi 25 veces del gasto en I+D, desde el 1980 al 2012⁷.

Es interesante analizar también la distribución de los gastos en I+D según los laboratorios más importantes. En el caso de los primeros 50 laboratorios para el año 2013, seis concentraban más del 30% del gasto en I+D : Novartis (capital de origen suizo), Roche (Suiza), Merck&Co (EE.UU.), Pfizer (EE.UU.), Sanofi (Francia) y Johnson & Johnson (EE.UU.), sin presentar grandes discrepancias entre ellos como se puede observar en el Gráfico 1⁸.

Gráfico 1. Participación en I+D por laboratorio (2013)



Fuente: Elaboración propia en base a EvaluatePharma (2014)

Hasta ahora se analizó la participación en I+D de los principales laboratorios. A continuación se estudiará la participación de los laboratorios según las ventas mundiales, como así también los productos líderes en el mercado farmacéutico global.

⁷ Es importante destacar que la información de la Tabla 1 corresponde a las empresas miembro de PhRma, las cuales se concentran en gran parte en EEUU, y por lo tanto se estarían subestimando los valores sobre los gastos en I+D.

⁸ Observemos que en el 2011 Sanofi no se encontraba entre los cinco primeros laboratorios

$(0,90;1,07) \subset (0,80;1,25)$. Concluimos que ambas formulaciones son bioequivalentes en promedio

Como el estimador de σ_{WR}^2 es $wsigbun = 0,0745 > 0,04$, se debe utilizar escala de referencia. Dado que la cota superior es menor a cero concluimos que podemos establecer IBE.

APÉNDICE IV

En este apéndice se desarrollarán los intervalos de confianza para la varianza utilizando el método de los momentos y REML

Ejemplo 1: (Datos Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 = 0,057 \quad M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,058 \quad \nu_1 = \nu_2 = 6$$

Los límites del intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ están dados por

$$L = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{\alpha; \nu_1; \nu_2}} = \frac{0,057 / 0,058}{4,28} = 0,23$$

$$U = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{1-\alpha; \nu_1; \nu_2}} = \frac{0,057 / 0,058}{1 / 4,28} = 4,16$$

Luego, $(0,23; 4,16) \not\subset ((0,80)^2; (1,25)^2)$. Por lo tanto las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad

Con el programa dado en el Apéndice III se obtienen los siguientes estimadores y sus respectivos intervalos del 90% de confianza.

Estimadores de parámetro de covarianza

| Estimador | Alfa | Lower | Upper |
|----------------------------------|------|----------|----------|
| $\hat{\sigma}_{BR}^2 = 0.003478$ | 0.1 | 0.001677 | 9.136E64 |
| $\hat{w}_{RT} = 0.01663$ | 0.1 | -0.02904 | 0.06231 |
| $\hat{\sigma}_{BT}^2 = 0.1047$ | 0.1 | 0.04249 | 0.6900 |

$$\hat{\sigma}_{WR}^2 = 0.05842 \quad 0.1 \quad 0.02784 \quad 0.2143$$

$$\hat{\sigma}_{WT}^2 = 0.05677 \quad 0.1 \quad 0.02705 \quad 0.2083$$

Ejemplo 2: (Datos Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR). El sujeto 5 no fue incluido en el análisis.

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 = 0,097 \quad M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,146 \quad v_1 = v_2 = 7$$

Los límites del intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ están dados por

$$L = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{\alpha; v_1; v_2}} = \frac{0,097 / 0,146}{3,79} = 0,18$$

$$U = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{1-\alpha; v_1; v_2}} = \frac{0,097 / 0,146}{1/3,79} = 2,52$$

Luego, $(0,18; 2,52) \not\subset ((0,80)^2; (1,25)^2)$. Por lo tanto las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad

Con el programa dado en el Apéndice III se obtienen los siguientes estimadores y sus respectivos intervalos del 90% de confianza.

- Sin considerar al sujeto 5

Estimadores de parámetro de covarianza

| Estimador | Alfa | Lower | Upper |
|--------------------------------|------|--------|--------|
| $\hat{\sigma}_{BR}^2 = 0.2694$ | 0.1 | 0.1149 | 1.4499 |

| | | | |
|---------------------------------|-----|---------|--------|
| $\hat{\omega}_{RT} = 0.2746$ | 0.1 | 0.02667 | 0.5226 |
| $\hat{\sigma}_{BT}^2 = 0.1956$ | 0.1 | 0.08445 | 1.0043 |
| $\hat{\sigma}_{WR}^2 = 0.1458$ | 0.1 | 0.07256 | 0.4710 |
| $\hat{\sigma}_{WT}^2 = 0.09749$ | 0.1 | 0.04851 | 0.3149 |

- Considerando al sujeto 5

Estimadores de parámetro de covarianza

| Estimador | Alfa | Lower | Upper |
|---------------------------------|------|---------|--------|
| $\hat{\sigma}_{BR}^2 = 0.2322$ | 0.1 | 0.09966 | 1.2191 |
| $\hat{\omega}_{RT} = 0.2434$ | 0.1 | 0.03445 | 0.4523 |
| $\hat{\sigma}_{BT}^2 = 0.1696$ | 0.1 | 0.07373 | 0.8481 |
| $\hat{\sigma}_{WR}^2 = 0.1447$ | 0.1 | 0.07261 | 0.4568 |
| $\hat{\sigma}_{WT}^2 = 0.09803$ | 0.1 | 0.04915 | 0.3101 |

Ejemplo 3: (Datos Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro períodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

$$M_T = \hat{\sigma}_{WT}^2 = 0,127 \quad M_R = \hat{\sigma}_{WR}^2 = 0,074 \quad v_1 = v_2 = 19$$

Los límites del intervalo de 90% de confianza para $\frac{\sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$ están dados por

$$L = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{\alpha; v_1; v_2}} = \frac{0,127 / 0,074}{2,17} = 0,79$$

$$U = \frac{\hat{\sigma}_{WT}^2 / \hat{\sigma}_{WR}^2}{F_{1-\alpha; \nu_1; \nu_2}} = \frac{0,127 / 0,074}{1 / 2,17} = 3,72$$

Luego, $(0,79; 3,72) \notin ((0,80)^2; (1,25)^2)$. Por lo tanto las dos formulaciones no son bioequivalentes en variabilidad.

Con el programa dado en el Apéndice III se obtienen los siguientes estimadores y sus respectivos intervalos del 90% de confianza.

Estimadores de parámetro de covarianza

| Estimador | Alfa | Lower | Upper |
|---------------------------------|------|---------|--------|
| $\hat{\sigma}_{BR}^2 = 0.2791$ | 0.1 | 0.1665 | 0.5837 |
| $\hat{\omega}_{RT} = 0.2642$ | 0.1 | 0.1153 | 0.4131 |
| $\hat{\sigma}_{BT}^2 = 0.2078$ | 0.1 | 0.1150 | 0.5111 |
| $\hat{\sigma}_{WR}^2 = 0.07450$ | 0.1 | 0.04696 | 0.1399 |
| $\hat{\sigma}_{WT}^2 = 0.1272$ | 0.1 | 0.08016 | 0.2388 |

APÉNDICE V

En este apartado se presenta una fórmula para calcular la potencia de TOST asumiendo que el número total de individuos es n en un diseño de 4 períodos (Jones and Kenward (2003)).

Supongamos que las hipótesis nulas dadas a continuación deben ser testeadas usando un intervalo del $100(1-\alpha)\%$ de confianza y una potencia de $(1-\beta)$ se necesita para rechazar esas hipótesis cuando son falsas:

$$H_{0_1} : \mu_T - \mu_R \leq -\ln 1,25$$

$$H_{0_2} : \mu_T - \mu_R \geq \ln 1,25$$

Sea X una variable aleatoria que tiene distribución t de Student no central con df grados de libertad y parámetro de no centralidad nc , es decir, $X \sim t(df, nc)$. La función de distribución acumulada de X está definida por:

$$CDF(t, df, nc) = P(X \leq t)$$

Se asume que la potencia se calcula utilizando $\ln(AUC)$. La varianza de la diferencia de dos observaciones del mismo sujeto es igual a $\sigma_D^2 + \sigma_W^2$, donde σ_D^2 es la interacción sujeto formulación. Además, se considera el número total de individuos es n y el número de secuencias s . Sea $t_{1-\alpha; n-s}$ el $100(1-\alpha)\%$ punto de la distribución t de Student central con $n-s$ grados de libertad.

$$1 - \beta = CDF(t_{1-\alpha; n-s}; df; nc_1) - CDF(t_{1-\alpha; n-s}; df; nc_2)$$

Donde:

$$nc_1 = \frac{\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) - \ln(0,8)}{\sqrt{\frac{\sigma_D^2 + \sigma_W^2}{n}}}, \quad nc_2 = \frac{\ln\left(\frac{\mu_T}{\mu_R}\right) - \ln(1,25)}{\sqrt{\frac{\sigma_D^2 + \sigma_W^2}{n}}}, \quad df = \frac{nc_1 - nc_2}{\frac{2t_{1-\alpha; n-s}}{\sqrt{n-s}}}$$

Se da a continuación un código SAS para calcular la potencia de ABE en diseños replicados, donde los requerimientos son entrar α , σ_D , σ_W , el valor del cociente

$\frac{\mu_T}{\mu_R}$ y el número total de individuos n .

data a;

*nivel de significación;

a=0.05;

*varianza de la diferencia de dos observaciones en la escala logarítmica;

sigmaw=0.355;

*interacción sujeto formulación;

vard=0.0;

s=sqrt(vard+sigmaw*sigmaw);

*número total de individuos (debe ser múltiplo de 2);

n=30;

*número de secuencias;

r=2;

n2=n-r;

*cociente μ_T/μ_R ;

ratio=1.0;

run;

data b;

set a;

*cálculo de la potencia;

t1=tinv(1-a,n-2);

t2=-t1;

nc1=(sqrt(n))*((log(ratio)-log(0.8))/s);

nc2=(sqrt(n))*((log(ratio)-log(1.25))/s);

df=(sqrt(n-2))*((nc1-nc2)/(2*t1));

prob1=probt(t1,df,nc1);

prob2=probt(t2,df,nc2);

answer=prob2-prob1;

power=answer*100;

run:

```
proc print data=b;  
run;
```

Como ejemplo del uso de este código SAS, se supuso que $\frac{\mu_T}{\mu_R} = 1$, $\alpha = 0,05$, $\sigma_D = 0$, $\sigma_W = 0,355$ y $n = 30$, obteniéndose una potencia del 90,5%.

APÉNDICE VI

A continuación se desarrolla el método de los momentos para comprobar IBE (ejemplos del apartado 3.2) aplicado a los datos experimentales.

Ejemplo 1: (Datos Tabla 15 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRTR / RTRT).

$$\hat{\mu}_T = 5,035 \quad \hat{\mu}_R = 5,054 \quad \hat{\delta} = -0,019$$

$$M_I = 0,132 \quad M_T = 0,057 \quad M_R = 0,058$$

$$t_{\alpha; n-s} = t_{0,10; 6} = 1,44 \quad \chi_{\alpha; n-s}^2 = \chi_{0,10; 6}^2 = 10,645 \quad \chi_{1-\alpha; n-s}^2 = \chi_{0,90; 6}^2 = 2,204$$

Como $M_R > 0,04$, entonces utilizo escala de referencia.

$$\left. \begin{array}{l} H_D = 0,0417 \\ E_D = 0,0004 \end{array} \right\} \Rightarrow U_D = 0,0017$$

$$\left. \begin{array}{l} H_I = 0,3607 \\ E_I = 0,1325 \end{array} \right\} \Rightarrow U_I = 0,0521$$

$$\left. \begin{array}{l} H_T = 0,0773 \\ E_T = 0,0284 \end{array} \right\} \Rightarrow U_T = 0,0024$$

$$\left. \begin{array}{l} H_R = -0,1315 \\ E_R = -0,2334 \end{array} \right\} \Rightarrow U_R = 0,0104$$

Luego, la cota superior del intervalo de 90% de confianza para ν_{IBE} es $H_{\nu_{IBE}} = 0,1858$.

Como es mayor a cero, concluimos que este resultado sugiere que IBE no se comprueba.

Ejemplo 2: (Datos Tabla 16 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de dos secuencias cuatro períodos (TRRT / RTTR). El sujeto 5 no fue incluido en el análisis.

$$\hat{\mu}_T = 4,349 \quad \hat{\mu}_R = 4,179 \quad \hat{\delta} = 0,169$$

$$M_I = 0,037 \quad M_T = 0,097 \quad M_R = 0,146$$

$$t_{\alpha; n-s} = t_{0,10;7} = 1,415 \quad \chi^2_{\alpha; n-s} = \chi^2_{0,10;7} = 12,017 \quad \chi^2_{1-\alpha; n-s} = \chi^2_{0,90;7} = 2,833$$

Como $M_R > 0,04$, entonces utilizo escala de referencia.

$$\left. \begin{array}{l} H_D = 0,0682 \\ E_D = 0,0287 \end{array} \right\} \Rightarrow U_D = 0,0016$$

$$\left. \begin{array}{l} H_I = 0,0925 \\ E_I = 0,0374 \end{array} \right\} \Rightarrow U_I = 0,0030$$

$$\left. \begin{array}{l} H_T = 0,1204 \\ E_T = 0,0487 \end{array} \right\} \Rightarrow U_T = 0,0051$$

$$\left. \begin{array}{l} H_R = -0,3394 \\ E_R = -0,5826 \end{array} \right\} \Rightarrow U_R = 0,0592$$

Luego, la cota superior del intervalo de 90% de confianza para U_{IBE} es

$$H_{U_{IBE}} = -0,2052.$$

Como es menor a cero, concluimos que este resultado sugiere que IBE se comprueba.

Si se consideran los niveles de concentración, se destaca que los primero 8 laboratorios concentran aproximadamente el 40% de la facturación, como se puede apreciar en la Tabla 2:

Tabla 2. Participación de los laboratorios líderes en las ventas mundiales (2012).

EvaluatePharma

| Laboratorio | País | Participación |
|----------------------|-------------|---------------|
| Pfizer | USA | 6,6% |
| Novartis | Switzerland | 6,4% |
| Merck&Co | USA | 5,8% |
| Sanofi | France | 5,4% |
| Roche | Switzerland | 5,3% |
| GlaxoSmithKline | UK | 4,6% |
| AstraZeneca | UK | 3,8% |
| Johnson&Johnson | USA | 3,3% |
| AbbVie | USA | 3,2% |
| Eli Lilly | USA | 2,8% |
| Amgen | USA | 2,5% |
| TevaPharmaceutical | Israel | 2,5% |
| Takeda | Japan | 2,3% |
| Bayer | Germany | 2,1% |
| BoehringerIngelheim | Germany | 2,1% |
| Novo Nordisk | Denmark | 1,9% |
| Bristol-Myers | USA | 1,9% |
| Squibb | | |
| AstellasPharma | Japan | 1,5% |
| Gilead Sciences | USA | 1,3% |
| Baxter International | USA | 1,2% |
| Resto | - | 33,5% |

Fuente: Elaboración propia en base a Blanc (2014)

Ejemplo 3: (Datos Tabla 17 transformados mediante logaritmo natural) Este es un diseño de cuatro secuencias y cuatro periodos (TRTR / RTRT / TRRT / RTTR).

$$\hat{\mu}_T = 5,636 \qquad \hat{\mu}_R = 5,656 \qquad \hat{\delta} = -0,020$$

$$M_I = 0,059 \qquad M_T = 0,127 \qquad M_R = 0,074$$

$$t_{\alpha; n-s} = t_{0,10;19} = 1,328 \qquad \chi^2_{\alpha; n-s} = \chi^2_{0,10;19} = 11,651 \qquad \chi^2_{1-\alpha; n-s} = \chi^2_{0,95;19} = 27,204$$

Como $M_R > 0,04$, entonces utilizo escala de referencia.

$$\left. \begin{array}{l} H_D = 0,0076 \\ E_D = 0,0004 \end{array} \right\} \Rightarrow U_D = 0,0001$$

$$\left. \begin{array}{l} H_I = 0,0966 \\ E_I = 0,0593 \end{array} \right\} \Rightarrow U_I = 0,0014$$

$$\left. \begin{array}{l} H_T = 0,1037 \\ E_T = 0,0636 \end{array} \right\} \Rightarrow U_T = 0,0016$$

$$\left. \begin{array}{l} H_R = -0,2079 \\ E_R = -0,2976 \end{array} \right\} \Rightarrow U_R = 0,0081$$

Luego, la cota superior del intervalo de 90% de confianza para ν_{IBE} es

$$H_{\nu_{IBE}} = -0,0690.$$

Como es menor a cero, concluimos que este resultado sugiere que IBE se comprueba.

APÉNDICE VII

Tanto el método de los momentos como la aproximación asintótica con REML pueden usarse para estimar la media y los parámetros de la varianza en la aproximación de la bioequivalencia individual.

Un aspecto distintivo entre REML y el Método de los Momentos es la forma de estimar los términos de la varianza. En la aproximación asintótica se estima cada una de las tres varianzas σ_D^2 , σ_{WT}^2 y σ_{WR}^2 en forma separada. La estimación de σ_D^2 con REML se encuentra a través de las estimaciones de σ_{BT}^2 , σ_{BR}^2 y la correlación ρ .

La aproximación por el Método de los Momentos estima la suma de las varianzas del numerador del criterio ($\sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2 - \sigma_{WR}^2$) y no estima cada uno de los términos en forma separada. Una consecuencia de esto es que el estimador de σ_D^2 por el método de los momentos es insesgado pero podría ser negativo.

En la aproximación por REML también se podría arribar a estimaciones negativas, pero si la matriz de covarianzas de los efectos aleatorios es forzada a ser una matriz apropiada, el estimador de σ_D^2 será no negativo. Esta no negatividad forzada tiene el efecto de estimar con un sesgo positivo.

El método REML puede ser usado en casos especiales (por ejemplo: cuando hay datos faltantes). El método de los momentos no fue adaptado aún a modelos que tengan presentes efectos carryover. (Apéndice H, FDA Guidance, 2001)

APÉNDICE VIII

En este apéndice se desarrollan los ejemplos planteados en los distintos artículos resumidos en la sección 3.2.

Aplicaciones basándose en los datos experimentales de la Tabla 15

Según Elbohm y Melander (1989), la importancia de la interacción sujeto – formulación

(σ_D^2) puede ser expresada como el cociente $\theta = \frac{\sigma_D^2}{\sigma_e^2}$ donde σ_e^2 es la varianza residual.

Un estimador de θ es $\hat{\theta} = \frac{\frac{MSBD}{MSE} - 1}{r}$ donde $MSBD$ y MSE son los cuadrados medios de la interacción y el error respectivamente y r es el número de replicaciones. Como θ es un parámetro no negativo, $\hat{\theta}$ se asume igual a cero cuando su fórmula es negativa.

La cota superior del intervalo de $100(1-\alpha)\%$ confianza para θ está dado por:

$\bar{\theta} = \frac{F_{1-\alpha; \eta_2; \eta_1} \frac{MSBD}{MSE} - 1}{r}$ donde $F_{1-\alpha; \eta_2; \eta_1}$ es el punto superior $(1-\alpha)\%$ de una distribución F con $\eta_2 = sn(r-1)$ y $\eta_1 = sn-1$ grados de libertad (s es el número de secuencias, n el número de sujetos en cada secuencia y r el número de repeticiones de las formulaciones).

La diferencia entre $\hat{\theta}$ y $\bar{\theta}$ puede considerarse como una medida de precisión en la estimación de θ . El valor esperado de esta diferencia es $\frac{(1+r\theta)[F_{1-\alpha; \eta_2; \eta_1} - 1]\eta_2}{(\eta_2 - 2)r}$

Al aplicar este método a los datos experimentales 2.4.1 se deduce que existe una sustancial interacción sujeto- formulación. La estimación de θ indica un incremento en la variación de la respuesta de un individuo en más del 100% si las dos formulaciones van a ser usadas. Debido a un tamaño de muestra sumamente pequeño estas

estimaciones son imprecisas y la cota superior del intervalo de 95% de confianza es muy alta. Por esto, se concluye que es un caso claro donde la interacción sujeto-formulación es significativa.

Scheiner (1992) propone el siguiente estadístico:

$$RIR = \frac{E[(Y_T - Y_R)^2]}{E[(Y_R - Y'_R)^2]} = \frac{(\mu_T - \mu_R)^2 + \sigma_D^2 + \sigma_{WT}^2}{\sigma_{WR}^2}$$

Al utilizar máxima verosimilitud estima los parámetros de *RIR* aplicados a los datos experimentales 2.4.1 se obtiene que $\hat{RIR} = 2,21$ con un intervalo de confianza del 90% de 0,3 a 9,7. Por lo tanto, no se puede determinar bioequivalencia individual.

Holder y Hsuan (1995) utilizan el llamado H-Test. Al estimar estos parámetros utilizando los datos experimentales 2.4.1, se obtiene que $M_F^2 = 0,0028$, $M_I^2 = 0,1325$ y $M_E^2 = 0,0605$. Luego, $\eta = \delta^2 + \sigma_D^2 \leq c^*b^2 = (0,687)^2 [-\ln(0,75)]^2 = 0,0569$. La cota superior del intervalo del 95% de confianza para η es $H = 0,3063$. Como $H = 0,3063 > c^*b^2 = 0,0569$ se concluye que no se puede determinar bioequivalencia individual.

Aplicaciones basándose en los datos experimentales de la Tabla 16

Esinhart y Chinchilli (1994) utilizan un intervalo paramétrico de tolerancia (ajustado al efecto del período). Basándose en la regla del 75/75, consideran $\gamma = 0,75$ y $\alpha = 0,05$. Luego, $\hat{\mu} = -0,0290$ y $V = 0,3950$ con 20 grados de libertad. Reemplazando y despejando en

$$\Phi(n^{-1/2} + c_1) - \Phi(n^{-1/2} - c_1) = \gamma \quad \text{y} \quad c_2 = \sqrt{\frac{n-1}{\chi_{n-1, 1-\alpha}^2}}$$

se obtiene que $c_1 = 1,173$ y $c_2 = 1,2678$, de manera que $C = c_1 c_2 = 1,4872$.

Por lo tanto se estima que el 75% de los cocientes individuales con un nivel de confianza del 95% están contenidos en $(-0,4771; 0,4213)$ con los datos transformados por logaritmo, o bien, en $(-0,6206; 1,5239)$ en la escala natural. La conclusión es rechazar la bioequivalencia individual ya que este intervalo no está incluido en $(0,75; 1,33)$.

Chinchilli (1996) calcula todos los sesgos relativos absolutos y el cociente de los coeficientes de variación para cada sujeto de los datos experimentales 2.4.3. Luego, basándose en la aproximación de distribución libre, construye la cota superior del intervalo del 95% de confianza correspondiente al percentil 75: para ψ_1 se obtuvo una cota de 0,495 (la cual no es menor a 0,25), para ψ_2 se obtuvo una cota de 5,086 (la cual no es menor a 0,25) y para ψ_3 se obtuvo una cota de 6,548 (la cual no es menor a 0,5).

Por lo tanto concluye no se puede determinar bioequivalencia individual.

Chinchilli y Esinhart (1996) utilizan los datos experimentales 2.4.3 para testear el cociente de varianzas. Utilizando REML estiman:

$$\hat{\sigma}_{BR}^2 = 0.2791$$

$$\hat{\omega}_{RT} = 0.2642$$

$$\hat{\sigma}_{BT}^2 = 0.2078$$

$$\hat{\sigma}_{WR}^2 = 0.07450$$

$$\hat{\sigma}_{WT}^2 = 0.1272$$

El cociente es 1,707 con lo cual se concluye (con $p = 0,253$) que las varianzas dentro de los sujetos no difieren significativamente. Sin embargo, como es un estudio de bioequivalencia, se busca el intervalo del 90% de confianza para el cociente de varianzas. Luego, como $(0,805; 3,994) \not\subset ((0,80)^2; (1,25)^2)$ no se satisface el criterio.

BIBLIOGRAFÍA (Industria Farmacéutica)

- Abrutzky, R., Bramuglia, C., & Godio, C. (2008). “*Estudio de una política en salud: Ley de Prescripción de medicamentos por su nombre genérico y Plan Remediar*”, en *XLIII Reunión Anual*. 1ª Edición. Asociación Argentina de Economía Política. Disponible en línea: <http://www.aaep.org.ar/anales/works/works2008/abrutzky.pdf>
- Alomar, A., Moscoso, N., & Larrosa, J. (2005). “*Determinantes del acceso a los medicamentos: el caso argentino*”. Universidad Nacional del Sur. Departamento de Economía.
- Apella, I. (2006) “*Accesos a Medicamentos y Producción Pública: El Caso Argentino*”. Disponible en línea http://www.cedes.org.ar/Publicaciones/Ndoc_c/26.pdf
- Arnés, H., (2008). “La innovación farmacéutica”. *Medicina General*. Revista N° 110.
- Badía, X; Rovira, J; Sacristán, J (1995) “*Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*”. Editores Médicos S. A., Madrid
- BDO Becher y Asoc. (2008). “*Laboratorios e industria farmacéutica*”. Reporte sectorial. Disponible en línea: http://www.bdolatam.com/media/publicaciones/rs_2.pdf
- BDO Becher y Asoc. (2013). “*Laboratorios e industria farmacéutica*”. Reporte sectorial. Disponible en línea: http://www.bdoargentina.com/downloads/reporte_sectorial/BDO_Reporte_Sectorial_Ind_Farmaceutica.pdf
- Bekerman, M., & Sirlin, P. (2001). “*Impactos estáticos y dinámicos del MERCOSUR. El caso del sector farmacéutico*”. CEPAL. Revista 75.
- Bisang, R., & Maceira, D. (1999). “Medicamentos: apuntes para una propuesta de política integral”. *LITTEC-Universidad Nacional General Sarmiento*.
- Blanc, L. (2014). The European pharmaceutical industry in a global economy: What drives EU exports of pharmaceuticals overseas? Disponible en línea:

http://www.efpia.eu/uploads/Modules/Documents/the-pharmaceutical-industry-in-a-global-economy-_-what-drives-eu-exports-of-pharmaceuticals-overseas-2.pdf

- Boletín Estadístico Tecnológico (2012): “Sector Farmacéutico”. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.
- Bonofiglio, N., & Ginsberg, M. (2010). “Estudio sectorial: la industria farmacéutica de Argentina”. Centro de Estudios sobre Ciencia, Desarrollo y Educación Superior (Redes) y el Centro de Formación para la Integración Regional (CEFIR).
- CEP, Centro de Estudios para la Producción (2008). “La industria farmacéutica en la Argentina: goza de buena salud”. Secretaría de Industria, Comercio y PyME.
- Cerimedo F., Zannini N., & Giuliani H. (2005). “Cluster Productivo en la Provincia de Buenos Aires. Complejo Farmacéutico”. Ministerio de Economía de la Provincia de Buenos Aires. Cuadernos de Economía N°69.
- Claxton K. (1999). The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *Journal of Health Economics* ; 18(3):341–64.
- Cruces, G., & Gasparini, L. (2009). “Desigualdad en Argentina. Una revisión de la evidencia empírica”. *Desarrollo Económico* Vol. 48 N°192.
- De la Puente, C., & Tarragona, S. (2003). “La política Nacional de Medicamentos: ¿Qué se hizo y que queda por hacer?”. Unidad de Investigación Estratégica en Salud (UIES). Ministerio de Salud de la Nación.
- Delfos Consultores (2013). “Visión de la Industria Farmacéutica: El Mundo, Latinoamérica y Ecuador”. Disponible en línea: <http://www.scpm.gob.ec/wp-content/uploads/2013/05/Presentaci%C3%B3n-Ricardo-Piamonte-Medicamentos.pdf>
- Drummond, M. F. ; Sculpher, M. J. ; Torrance, G. W.; O'Brien, B. J.; Stoddart, G. L. (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. (3ra Edición), Oxford University Press, USA
- EvaluatePharma (2014). “World Preview 2014, Outlook to 2020”. Disponible en línea: <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/EP240614.pdf>

- Falbo, R. (2003). “Estudio sobre el gasto en medicamentos en Argentina”. Ministerio de Salud y Ambiente. Programa de Reforma de la Atención Primaria de la Salud.
- Fernández Bugna, C. & Porta, F. (2013). “La industria farmacéutica en la Argentina”. En Stumpo, G. & Rivas, D. *La industria argentina frente a los nuevos desafíos y oportunidades del siglo XXI*. CEPAL. 1ª Edición. Pág. 131-157. Disponible en línea: <http://archivo.cepal.org/pdfs/2013/S2013348.pdf>
- Ferriols, R y Alós M. (2011). Métodos de análisis de la incertidumbre. *Farmacia Hospitalaria* ; 35 (2) : 3-9.
- Fundación ISALUD (1999). “El mercado de medicamentos en la Argentina”. Secretaría de Industria, Comercio y Minería, Centro de Estudios para la Producción. Estudios de La Economía Real N°13. Disponible en línea: <http://www.isalud.org/documentacion/Trabajodemedicamentos.pdf>
- García, A.; Aguirre, J.; Roiter, C.; Milone, C.; López, A. (2006) Legislación y Regulación sobre medicamentos. Disponible en línea http://www.cfe-fcm.unc.edu.ar/archivos/02/2-AG_Legis_Fases.pdf
- Godoy Garraza, L., & Ventura, G. (2007). “Política de medicamentos en la Argentina”. 1ª Edición. Salud Investiga. Disponible en línea: <http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/libros/2007/Medicamentos.pdf>
- González García, G (2002). *El acceso de todos a los medicamentos*. Disponible en línea http://www.msal.gov.ar/hm/site/pdf/El_acceso_de_todos_a_los_medicamentos.pdf
- Heymann, D. (2000). “Políticas de reforma y comportamiento macroeconómico: la Argentina en los noventa”. CEPAL. Serie Reformas Económicas N°61. Disponible en línea: <http://www.cepal.org/publicaciones/xml/2/4912/lcl1357e.pdf>
- Hoch, J., Briggs, A. y Willan, R. (2002). Something old, something new, something borrowed, something blue: A framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Economics* ; 11 : 415-430.
- IEPS-AAPM, Instituto de Estudios sobre Políticas de Salud de la Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina (2012). “Proceso de fusiones nacional - multinacionales, concentración económica e impacto en fuentes

de trabajo en la Industria farmacéutica". Informe de Análisis. Disponible en línea:
http://apm.org.ar/informes/12-08-01_Informe-de-analisis.pdf

- IEPS-AAPM, Instituto de Estudios sobre Políticas de Salud de la Asociación Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina (2009). "*Informe: Industria Farmacéutica*". Informe de Análisis. Disponible en línea:
http://apm.org.ar/informes/09-01-01_Informe-Industria-Farmacutica-Ano-2009.pdf
- IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (2011). "*The Pharmaceutical Industry and Global Health: Facts and Figures*". Disponible en línea:
http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2011/2011_The_Pharmaceutical_Industry_and_Global_Health_low_ver2.pdf
- IFPMA, International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (2012). "*The pharmaceutical industry and global health: facts and figures 2012*". Disponible en línea:
http://www.ifpma.org/fileadmin/content/Publication/2013/IFPMA_-_Facts_And_Figures_2012_LowResSinglePage.pdf
- IMS Health (2008). The evolution of pharmaceutical sales: new models for a changing environment. Disponible en línea:
https://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Document/Sales%20and%20Marketing%20Effectiveness%20TL/Evolution_PharmaSales_new_models_changing_environment_PEE.pdf
- IMS Health (2013a). "Mercado Global". Disponible en línea:
<http://www.samf.com.ar/sites/default/files/Mercado%20Global%20-%20IMS%20-%20JUL.2013.pdf>
- IMS Health (2013b). "Mercados LatAm y Argentina". Disponible en línea:
<http://www.samf.com.ar/sites/default/files/MERCADOS%20-%20LATAM%20Y%20ARGENTINA%20-%20IMS%20-%20JUL.2013.pdf>
- IMS Health (2013c). "The Global Use of Medicines: Outlook through 2017". Disponible en línea:
<http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS>

[%20Health%20Institute/Reports/Global Use of Meds Outlook 2017/IIHI Global Use of Meds Report 2013.pdf](#)

- Isturiz, Martín (2013) “*La producción estatal de medicamentos en la Argentina*”. Disponible en línea http://www.pagina12.com.ar/especiales/archivo/voces_en_el_fenix/011-fenix.pdf
- Kosacoff, B. (2008). “*Hacia un nuevo modelo industrial. Idas y vueltas del desarrollo argentino*”. 1ª Edición. Claves Para Todos N°67. Capital Intelectual.
- Kosacoff, B., & Ramos, A. (2002): “*Reformas de los noventa, estrategias empresariales y el debate sobre el crecimiento económico*”. Boletín Informativo Techint 310.
- Kupka, D. (2013), *Commercialising Public Research: New Trends and Strategies*, OECD Publishing
- Ley N° 25.649: Uso de los medicamentos por su nombre genérico. Disponible en línea: <http://www.anmat.gov.ar/fna/25649.asp>
- Maceira, D., Alonso, V., Benito, K., Crojethovic, M., Gaglio, M. R., Gahr, G., Mesa, M. V., & Keller, E. (2009). “*Evaluando una estrategia de intervención estatal. La producción pública de medicamentos*”. Mimeo.
- Maito, M. (2010). “*La industria farmacéutica argentina: su carácter estratégico y perspectivas*”. Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA).
- Montero, D., & Grosso, M. (2011). “*Complejo Farmacéutico*”. Ministerio de Economía y Finanzas Públicas. Disponible en línea: http://www.mecon.gov.ar/peconomica/docs/Complejo_Farmaceutico.pdf
- Negrín Hernández, M. A. (2006). Evaluación de tecnologías en el cuidado sanitario bajo la perspectiva bayesiana. *Vector Plus: Fundación Universitaria de Las Palmas*, 27 : 77-86.
- O'Brien, B.J. y Briggs, A.H. (2002). Analysis of uncertainty in health care cost effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research* ;11(6) : 455-468.

Resulta interesante no solo analizar la participación de los laboratorios en la facturación, sino también la participación de los productos más consumidos.

Entre los productos líderes a nivel mundial se encuentra en primer lugar Seretide (Asma) con una facturación de U\$S 8,9 miles de millones, seguido por Humira (Artritis reumatoide) con una facturación de U\$S 8,5 miles de millones.

Si bien las participación de cada producto sobre la facturación podría dar indicios de que el mercado farmacéutico presenta niveles de concentración bajos, estos productos no compiten entre ellos ya que corresponden a mercados diferenciados (por su acción terapéutica), y por lo tanto no se pueden arrojar conclusiones sobre el grado de concentración del mercado farmacéutico en base a la información presentada (BDO Becher y Asoc, 2013)

1.1.2 Mercado latinoamericano

A pesar de no formar parte de las regiones líderes en el mercado farmacéutico, la participación de América Latina en la industria se caracteriza por ser una región con altas tasas de crecimiento.

En la Tabla 3 se destaca la participación en el mercado farmacéutico global de EEUU, Europa, Asia, Japón y Latinoamérica en el año 2012, como también las tasas de crecimiento anual, en base a IMS Health

Tabla 3: Participación en el mercado farmacéutico global de EEUU, Europa, Asia, Japón y Latinoamérica (2012)

| Mercado Mundial Auditado | Ventas, miles de millones | % Participación | % Crec. Anual |
|--------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|
| Global | 856,3 | 100,0 | 1,3 |
| Norte América | 351,5 | 41,1 | -1,3 |
| Europa | 227,9 | 26,6 | -0,2 |
| Asia | 126,0 | 14,7 | 11,0 |
| Japón | 100,5 | 11,7 | 0,7 |
| Latinoamérica | 50,4 | 5,9 | 15,8 |
| Top 10 mercados | 666,6 | 77,8 | 1,1 |

Fuente: IMS Health, 2013b

- O'Hagan, A. y Stevens, J. (2001). A framework for cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Health Economics*, 10: 303-315.
- O'Hagan, A., Stevens, J. y Montmartin, J. (2001). Bayesian cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Statistics in Medicine*, 20: 733-753.
- O'Hagan, A. y Luce, B. (2003). *A Primer on Bayesian Statistics in Health Economics and Outcomes Research*. Centre of Bayesian Statistics in Health Economics, Sheffield, United Kingdom
- Oficina de Prensa del Ministerio de Salud de la Nación (2003). "Política de Prescripción de Medicamentos por nombre Genérico". ISALUD. Disponible en línea: http://www.isalud.org/pdf/Politica_de_prescripcion.pdf
- Ortega, A (2010) "*Farmacoeconomía*". Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en línea <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211.pdf>
- Osteba (1999) Guía de evaluación económica en el sector sanitario. Departamento de Sanidad. Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria. Disponible en línea: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/1999_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/1999/d_99_01_evaluacion_economica.pdf
- Panadeiros, M. (2002): "*Nuevas Estrategias Competitivas en la Industria Farmacéutica Argentina y Reconocimiento de la Propiedad Intelectual*". Fundación de Investigaciones Económicas Latinoamericanas (FIEL).
- PhRMA, Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (2014). "Pharmaceutical Industry Profile". Disponible en línea: http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/2014_PhrMA_Profile.pdf
- Porta, F., & Fernández Bugna, C. (2007). "*El crecimiento reciente de la industria argentina. Nuevo régimen sin cambio estructural*". En Kosacoff, B., "*Crisis, recuperación y nuevos dilemas, La economía argentina*" (pp. 63-105). CEPAL – Colección de Documentos de proyectos.
- Programa REMEDIAR (2013): "Análisis del comportamiento del mercado de medicamentos y posicionamiento del Programa REMEDIAR". Disponible en línea: http://www.remediar.msal.gov.ar/files/Analisis_del_Comportamiento_del_Mercado_de_Medicamentos.pdf

- Schiavone, M.A. & Ríos, J. (2013) *“Economía y Financiamiento de la Salud”*. Eitorial Dunken, Buenos Aires.
- Tobar, F. (2002). *“Acceso a los medicamentos en la Argentina: diagnóstico y alternativas”*. Centro de Estudios de Estado y Sociedad.
- Tobar, F. (2008). *“Economía de los medicamentos genéricos en América Latina”*. Rev. Panam. Salud Pública. 23(1):59–67
- Tobar, F., & Godoy Garraza, L. (2003a). *“El futuro del acceso a los medicamentos en la Argentina. Resultados del Estudio Colaborativo Multicéntrico ‘Política de Medicamentos’ 2002-2003”*. 1ª Edición. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en línea: http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/libros/2003/futuro_medicamentos.pdf
- Tobar, F., & Godoy Garraza, L. (2003b). *“Utilización del nombre genérico de los medicamentos. Resultados comparados de las investigaciones realizadas en el marco del Estudio Colaborativo Multicéntrico”*. 1ª Edición. Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en línea: <http://www.saludinvestiga.org.ar/pdf/libros/2003/genericoslibro.pdf>
- Tobar, F., & Godoy Garraza, L. (2003c). *“Un vademécum necesario: alternativas en la formulación de políticas de medicamentos”*. Gestión en salud. N°5.
- Tobar, F., & Sánchez, D. (2005). *“El impacto de las políticas de medicamentos genéricos sobre el mercado de medicamentos en tres países del MERCOSUR”*. 1ª Edición. Montevideo: Fundación Carolina.
- Tobar, F., Godoy Garraza, L., Monsalvo, M., & Falbo, R. (2003). *“Impacto de la Política Nacional de Medicamentos en el año 2002”*. mimeo.
- Tobar, F., González García, G., Madies, C., Ventura, G., Bisang, R., Sellanes, M., Limeres, M., Falbo, R., & Godoy Garraza, L. (2000). *El mercado de medicamentos en Argentina*. Boletín Fármacos Vol. 3 N°2.
- Tumini, L. (2012). *“El empleo de calidad en el sector farmacéutico argentino y su vínculo con la innovación y el comercio exterior”*. Investigaciones sobre Protección Social y Relaciones Laborales Argentina 2012.

- Vázquez-Polo, F., Negrín, M. y González, B. (2004). Using covariates to reduce uncertainty in the economic evaluation of clinical trial data. *Health Economics*, 14(6): 545-557.
- Ventura, G., Langsam, M., Osa, M., Conte, C., Neira, N., Hamilton, G., & Zunino, V. (2011). “*Dispensa de medicamentos en farmacias y establecimientos asistenciales del subsector público*”. Revista ISALUD. Disponible en línea: http://isalud.edu.ar/revista_isalud/diciembre11

BIBLIOGRAFÍA (Bioequivalencia)

- Anderson, S. (1993) Individual Bioequivalence: a problema of switchability. *Biopharmaceutical Reports*, **2**, 1-11.
- Anderson, S.; Hauck, W.W. (1983) A new procedure for testing equivalence in comparative bioavailability and other clinical trials. *Communications in Statistics Theory and Methods*, **12**, 2663-2692.
- Anderson, S.; Hauck, W.W. (1990) Consideration of Individual Bioequivalence. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **18**, 259-273.
- Chinchill, V.M., (1996). The assessment of individual and population bioequivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **6**, 1-14.
- Chinchilli, V.M.; Esinhart, J.D. (1996) Design and analysis of intra-subject variability in cross-over experiments. *Statistics in Medicine*, **15**, 1619-1634.
- Chow, S-C; Liu, J-P (1992) *Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies*. Marcel Dekker, NY.
- Ekbohm, G.; Melander, H. (1989) The subject by formulation interaction as a criterion of interchangeability of drugs. *Biometrics*, **45**, 1249-1254.
- Ekbohm, G.; Melander, H. (1990) On variation, bioequivalence and interchangeability. Report #14, Department of Statistics, Swedish University of Agricultural Sciences, Upsala.
- Esinhart, J.D.; Chinchilli, V.M. (1994) Extension to the use of tolerance intervals for the assessment of individual bioequivalence. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **4**, 39-52.
- FDA Guidance (1992) Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two treatment crossover design.
- FDA Draft Guidance (1997) In vivo bioequivalence studies based on population and individual bioequivalence approaches.
- FDA Draft Guidance (1999a) BA and BE studies for orally administered drug products: General considerations.

- FDA Draft Guidance (1999b) Average, population and individual approaches to establishing bioequivalence.
- FDA Guidance (2000) Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: General considerations.
- FDA Guidance (2001) Statistical approaches to establishing bioequivalence.
- FDA Guidance (2003) Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: General considerations.
- FDA (2003) Statistical Methods for Obtaining Confidence Intervals for Individual and Population Bioequivalence Criteria
- Fisher, R.A. (1925) Applications of Student's distribution. *Metron*, **5**, 90-104.
- Goodman, L.S.; Gilman, A. (2007) Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill, México, D.F.
- Graybill, F.A.; Wang, C.M. (1980) Confidence intervals on nonnegative linear combinations of variances. *Journal of American Statistics Association*, **75**, 869-873.
- Hauck, W.W.; Anderson, S. (1992) Types of bioequivalence and related statistical considerations. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, **30**, 181-187.
- Holder, D.J.; Hsuan, F. (1993) Moment based criteria for determining bioequivalence. *Biometrika*, **80**, 835-846.
- Holder, D.J.; Hsuan, F. (1995) A moment based criterion for determining individual bioequivalence. *Drug Information Journal*, **29**, 965-979.
- Howe, W.G. (1974) Approximate confidence limits on the mean of $X+Y$ donde X and Y are two tabled independent random variables. *Journal of American Statistics Association*, **69**, 789-794
- Hyslop, T.; Hsuan, F.; Holder, D.J. (2000) A small sample confidence interval approach to assess individual bioequivalence. *Statistics in Medicine*, **19**, 2885-2897.
- Jones, B.; Kenward, M. (2003) *Design and Analysis of Cross-Over Trials*. Chapman and Hall, NY.
- Kenward, M.; Jones, R. (1997) Small sample inference for fixed effects from Restricted Maximum Likelihood. *Biometrics*, **33**, 983-997.

- Metzler, C. M. (1974) Bioavailability: A problem in Equivalence. *Biometrics*, **30**, 309:317.
- Milliken, G.A.; Johnson, D.E. (1992) *Analysis of messy data. Vol 1: Designed Experiments*, Chapman and Hall, NY.
- Patterson, S. (2001a) A review of the development of bio-statistical design and analysis techniques for assessing *in vivo* bioequivalence. Part 1, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **63**, 81-100.
- Patterson, S. (2001b) A review of the development of biostatistical design and analysis techniques for assessing *in vivo* bioequivalence. Part 2, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **63**, 81-100.
- Patterson, S.; Jones, B. (2002a) Bioequivalence and the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceutical Statistics*, **1**, 83-95.
- Patterson, S.; Jones, B. (2002b) Replicate design and average, individual and population bioequivalence: I. Estimation, inference and retrospective assessment of performance of novel procedures an the proposed FDA methods for bioequivalence assessment. *Glaxo-SmithKline BDS Technical Report 2002-01*.
- Patterson, S.; Jones, B. (2002b) Replicate design and average, individual and population bioequivalence: II. Simulation study of performance of novel procedures and the proposed FDA methods for bioequivalence assessment. *Glaxo-SmithKline BDS Technical Report 2002-02*.
- Ryde, M.; Huitfeldt, B.; Pettersson, R. (1991) Relative bioavailability of Olsalazine from tables and capsules: a drug targeted for local effect in the colon. *Biopharm & Drug Disposition*, **12**, 233-246.
- Schall, R. (1995) Assessment of individual an population bioequivalence using the probability that bioavailabilities are similar. *Biometrics*, **51**, 615-626.
- Schall, R. (1995) A unified view of individual, population and average bioequivalence. In *Bio-International 2: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies* (Blume, H.H.; Midha, K.K. (eds.)), Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 91-106.

- Schall, R.; Luus, H.G. (1993) On population and individual bioequivalence. *Statistics in Medicine*, **12**, 1109-1124.
- Scheiner, L.B. (1992) Bioequivalence revisited. *Statistics in Medicine*, **12**, 1109-1124.
- Schuirmann, D.J. (1981) On hypothesis testing to determine if the mean of a normal distribution is contained in a known interval. *Biometrics*, **37**, 617-621
- Schuirmann, D.J. (1987) A comparison of the one sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **15**, 657-680.
- Student (1908) On the probable error of the mean, *Biometrika*, **6**, 1-25.
- Ting, N.; Burdick, R.K.; Graybill, F.A.; Jeyaratnam, S.; Lu, T.F.C. (1990) Confidence interval on linear combinations of variance components that are unrestricted in sign. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, **35**, 135-143.
- Vonesh, E.F.; Chinchilli, V.M. (1997) *Linear and Nonlinear models for the analysis of repeated measurements*. Marcel Dekker, NY.
- Vozech, S.; Haefeli, W.; Ha, H.R.; Vlcek, J.; Follath, F. (1990) Non-linear kinetics of propafenone metabolites in man.. *Eur J Clin Pharmacol*, **38**, 509-513.
- Wang, W.; Hwang, J.T. (2000) A nearly unbiased test for individual bioequivalence problems using probability criteria. *Journal of Statistical Planning and Inference*, **99**, 41-58.
- Westlake, W. J. (1979) Statistical aspects of comparative bioavailability trials. *Biometrics*, **37**, 591-593.
- Westlake, W. J. (1988) Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace, K. E. (ed.): *Pharmaceutical Statistics for Drug Development*, NY, Marcel Dekker, 329-352.

Como se puede observar, la participación de América Latina fue de casi 6% en el mercado farmacéutico global, y del grupo seleccionado presentó la tasa más alta de crecimiento respecto del 2011 (cerca al 16%)

Sin embargo, la participación de los países latinoamericanos es desigual. Se destacan entre ellos Brasil, México, Venezuela y Argentina, como se resalta en la Tabla 4:

Tabla 4. Ventas y crecimiento en el mercado farmacéutico latinoamericano
(2012)

| Países | Ventas 2012 (US\$ MM) | Crecim% 12 vs 11* |
|-----------------|----------------------------------|------------------------------|
| Brazil | 21.6 | 15.7% |
| Mexico | 8.4 | 5.4% |
| Venezuela | 7.1 | 38.6% |
| Argentina | 5.6 | 24.1% |
| Colombia | 2.1 | 3.7% |
| Chile | 1.5 | 8.0% |
| C. America | 1.4 | 9.1% |
| Ecuador | 1.0 | 5.5% |
| Peru | 0.9 | 9.0% |
| Rep. Dom. | 0.5 | 8.7% |
| Uruguay | 0.4 | 3.8% |
| Total LA | 50.4 | 15.8% |

Fuente: IMS Health, 2013b

Nota: Bolivia, Paraguay, Surinam y Guyanas no son auditados por Midas.

*Los crecimientos están expresados en USD constantes

Las ventas del mercado farmacéutico en Latinoamérica fueron lideradas en el 2012 por Brasil (43%), México (16,5%), Venezuela (14%) y Argentina (11%). Asimismo, las tasas de crecimiento respecto del 2011 fueron lideradas por Venezuela (48,5%) y Argentina (24%), seguido por Brasil (16%). Por otro lado, analizando la Tabla 4 también puede resaltarse la desigualdad existente en la región, donde al analizar los 11 países latinoamericanos con mayor participación puede notarse que las ventas 21,6 miles de millones de dólares (Brasil) 400 millones (Uruguay) en el año 2012.

Sin embargo, un dato no menor es que en los dos países con mayores tasas de crecimiento en el mercado farmacéutico latinoamericano, Venezuela y Argentina, el incremento de los precios es el factor que dinamizó el crecimiento en el 2012. En Venezuela el 72,6% del crecimiento de la industria farmacéutica es explicado por el factor precio; mientras que en Argentina es el 58,7% . Asimismo, si bien en Brasil la tasa de crecimiento de la industria farmacéutica fue menor en el 2012 respecto de Venezuela y Argentina (15,7%), la participación del factor precio fue del 22,3%. (IMS Health, 2013b). La dinámica de los precios en la industria farmacéutica, será analizada en la siguiente sección para el caso Argentino.

Por último, un rasgo común que presentan los países latinoamericanos es la participación del capital nacional en cada uno de los países (sobre el total de ingresos), la cual se incrementó entre el 2008 y el 2012. En promedio, el 37% del capital era nacional en Latinoamérica en el 2008 y se incrementó al 46% en el 2012. Ante ello resalta aún más Argentina, ya que la participación del capital nacional en la industria farmacéutica fue del 52% en el 2008, y se incrementó al 57% en el 2012 (IMS Health, 2013b)

1.1.3 – Legislación y regulación de medicamentos

Las leyes que afectan la producción y el uso de medicamentos varían de un país a otro. La producción de medicamentos está principalmente dominada por compañías multinacionales que son responsables de gran parte del volumen de ventas a nivel mundial.

Mientras que en los países que concentran la mayor parte del mercado como Estados Unidos, Canadá, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Japón, se llevan a cabo las actividades de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, en los países subdesarrollados, las actividades más importantes están representadas por la manufactura de productos terminados tales como tabletas, cápsulas, grageas, líquidos,

ungüentos, polvos e inyectables. La síntesis de productos nuevos y la investigación y desarrollo de estos productos se efectúan de manera muy limitada.

Algunos consideran que la legislación excesiva puede impedir la innovación farmacéutica y producir un freno en el estímulo para la investigación farmacológica y en consecuencia la disponibilidad de los medicamentos nuevos (García et al, 2006)

Si bien estos conceptos hacen parecer que el tiempo que requiere la investigación y desarrollo de un medicamento y los pasos que debe requerir para su aprobación y comercialización (e idealmente beneficios demostrados sobre un determinado problema de salud en la población) son muy extensos, existe actualmente una situación a nivel mundial que demuestra que existen intereses con mayor beneficio en la economía de la industria que en la salud de la población mundial (García et al, 2006)

En algunos países como Estados Unidos existe una vía rápida para la autorización de fármacos destinados a tratar ciertas enfermedades en las que no existe ninguna otra alternativa de tratamiento. Este beneficio ha sido aprobado también por la Comisión Europea, sólo bajo estrictas condiciones de seguridad y en supuestos muy concretos.

Una patente es el derecho exclusivo a la explotación de una invención sobre un periodo de tiempo limitado (20 años aproximadamente) dentro del país donde se solicita. Las patentes son concedidas para aquellos inventos originales, novedosos (no obvios) y que tienen una aplicación industrial (útiles). Hay otros tipos de derechos exclusivos sobre cualidades intangibles, derechos de escritor, diseños protegidos, marcas de fábrica, pero estas patentes tienen una protección más amplia y se extienden por más tiempo (García et al, 2006)

Debido a este control sobre la tecnología, el poseedor de la patente está en posición de fijar el precio competitivo más alto por el correspondiente bien o servicio, lo cual permite recuperar los gastos de la invención.

Para los laboratorios innovadores, la obtención de una patente es el principal incentivo para invertir en I+D, ya que ésta les otorga un monopolio legal temporal sobre el

producto, que les permite apropiarse de los ingresos adicionales generados por la innovación.

La protección de patentes es una de las condiciones fundamentales para garantizar el desarrollo de la industria farmacéutica a lo largo del tiempo, de modo de mantener los incentivos a las empresas para realizar las grandes inversiones en I+D que requiere el lanzamiento de nuevos medicamentos, otorgando la exclusividad de su explotación durante un período de tiempo determinado. Cabe destacar que en la actualidad existe un acortamiento de los ciclos de vida y horizontes de recupero de inversión de cada producto. Puntualmente, en numerosos países, una vez que expiran las patentes (o incluso antes) las empresas que producen genéricos comienzan a producir grandes cantidades de productos con los mismos principios activos de los medicamentos hasta ese entonces protegidos. Como estas empresas no deben afrontar los costos de I+D que supone desarrollar las drogas, pueden competir fuertemente a través de precios más bajos.

Dada la concentración internacional de la actividad innovativa en los países desarrollados, la cuestión del patentamiento tiene efectos importantes sobre la distribución internacional de los recursos, así como sobre el costo relativo de la salud en los países menos desarrollados.

Los países en desarrollo deben diseñar y aplicar leyes en la materia, que les permita: 1- hacer primar la salud de la población por sobre los intereses económicos que protegen las patentes, 2- evitar las patentes estratégicas y promover la competencia y el acceso a los medicamentos.

Un nuevo informe de la *Organisation for Economic Cooperation and Development* (Kupka, 2013) indica que si bien la investigación pública ha dado excelentes resultados innovadores, se puede observar que a partir del 2000 disminuyó el ritmo de logros. Así, las solicitudes de patentes provenientes de las universidades cayeron en el período 2005 al 2010 en un 1.3%. Esta caída es llamativa ya que el aumento de solicitudes de patentes está en ascenso continuo. Las empresas creadas por los investigadores universitarios no

se expandieron, no obstante el apoyo oficial que recibieron. Aún en los Estados Unidos el número de *spin-offs* (emprendimientos) de 157 universidades relevadas demuestran una creación baja, de 4 nuevos emprendimientos por año y por universidad.

1.2– La industria farmacéutica en Argentina

1.2.1 Análisis del mercado local

Los cambios producidos en la Argentina durante los últimos 30 años en el sector medicamentos se pueden analizar bajo tres contextos con características propias: la etapa con tipo de cambio fijo, la etapa post devaluación y la etapa con vigencia de la ley nacional de prescripción de medicamentos por nombre genérico.

Durante la década de los 90 creció singularmente el peso relativo del sector, tanto en la facturación como en la cantidad producida. La demanda interna de medicamentos experimentó un crecimiento importante y sostenido, respecto a décadas anteriores. Como resultado, para el año 1998, Argentina consiguió el décimo primer puesto en el ranking de ventas mundial del mercado farmacéutico.

En este sentido, podemos señalar que las ventas totales de la industria farmacéutica presentaron una moderada tendencia ascendente hasta 1998, año en el que alcanzaron el punto máximo con US\$ 4.089 millones. A partir de entonces, las ventas comenzaron a disminuir, en parte reflejando la recesión que comenzaba a transitar la economía.

Bajo este escenario se llega al año 2002 en donde, luego de una crisis política, económica e institucional, se abandona el tipo de cambio fijo con una inmediata devaluación del peso argentino y notables cambios en los precios relativos de los bienes y servicios del sector salud.

En el periodo post devaluación el número de unidades vendidas vía farmacias comenzó a descender alcanzando casi la mitad de las unidades vendidas en 1998.

La situación luego de la devaluación llevó a una crisis económica y sanitaria sin precedentes en donde la dificultad para adquirir los medicamentos se convirtió en una importante barrera de acceso a los cuidados médicos concentrándose fundamentalmente en la población de menores recursos (González García, 2002).

Otra variable que afectó el acceso a los fármacos en este periodo fue el incremento en el porcentaje de población sin cobertura médico sanitaria. La población con dificultades económico- financieras para enfrentar los riesgos de enfermar superó los valores de los años previos en más del 25% llegando a alcanzar el 48% de la población.

Frente a este contexto el Ministerio de Salud inició una estrategia destinada a mejorar las condiciones de acceso, en especial de la población por debajo de la línea de pobreza. Dicha estrategia se basó en tres ejes principales: (i) uso de los medicamentos por su nombre genérico, (ii) la selectividad en la financiación de los medicamentos por los seguros de salud y, (iii) la provisión pública para aquellos que no cuenten con cobertura de seguro de salud ni recursos con que adquirirlos a través del Programa Remediar.

Las primeras dos estrategias estuvieron dirigidas mejorar las condiciones de acceso de la población con capacidad financiera y/o con un sistema de co-financiamiento de los medicamentos. El programa Remediar, sin embargo, está dirigido a la población con necesidades en medicamentos esenciales insatisfechas.

Los medicamentos de producción nacional tuvieron un significativo crecimiento en las ventas al mercado interno durante los últimos años, alcanzando un nivel de facturación en el año 2012 casi un 28% mayor con respecto al 2011. Dicho crecimiento se refleja en la creciente utilización de la capacidad instalada y las inversiones (en tecnología, maquinarias y plantas productoras), con el objetivo de abastecer a un mercado interno en constante crecimiento y reforzar la presencia en nuevos mercados.

En 2012, casi el 90% de la producción propia se destinó al mercado interno y el restante 10% al mercado externo. Esta distribución se debió, en parte, a las dificultades que enfrentó el sector para colocar sus productos en mercados tradicionales como Estados

Unidos o la Unión Europea, debido a los requerimientos de patentes, certificaciones y registros existentes. Los principales destinos fueron Brasil, Chile, Venezuela, México, Uruguay, Colombia, y países del sudeste asiático. El mercado interno es abastecido mayormente por producción propia.

Durante el 2011, la industria farmacéutica nacional facturó en el mercado interno \$35.402 millones (a precios de venta al público), o \$20.178 millones (a precios de salida de laboratorio), con un crecimiento interanual de 23%. Dentro de la estructura que conforma la economía real de la Argentina, el sector farmacéutico representa aproximadamente un 4,9% del valor agregado del sector industrial en su totalidad, y es la tercera en volumen de ventas en América Latina, después de México y Brasil.

En términos teóricos, la demanda local de productos farmacéuticos se compone de: i) la demanda de producción doméstica más ii) las importaciones menos iii) las exportaciones de productos farmacéuticos. En Argentina, el 71,8% de la demanda interna es abastecida por producción nacional, y el 28,2% restante corresponde a ventas de medicamentos importados que, generalmente, son ofrecidos por los mismos laboratorios (nacionales o extranjeros) que pertenecen a la industria local.

Con respecto al mercado externo, el país exporta alrededor del 20% de la producción local de medicamentos. En 2011, las exportaciones de esta industria alcanzaron su valor máximo histórico de U\$S 806,3 millones (17,1% más que en 2010).

El 80% de los laboratorios se encuentran ubicados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y el Gran Buenos Aires. Santa Fe y Córdoba le siguen en importancia, aunque con valores significativamente inferiores (6,5% y 5,7%, respectivamente). Este nivel de concentración territorial en CABA y GBA se explica por la distribución de la población y por la cercanía con los organismos estatales que definen las compras para el sector salud en el ámbito gubernamental nacional.

En los últimos quince años, la evolución del empleo presenta tres etapas bien diferenciadas: La primera, hasta 2003, no presenta variaciones significativas en los puestos de trabajo, pese al retroceso sufrido por la producción en ese período (cayó un

22%). La segunda, de crecimiento significativo hasta 2008, acompaña el aumento de la producción y; La última, que se extiende hasta 2010, evidencia cierto estancamiento de los niveles de empleo producto de la crisis financiera internacional.

La industria demanda mano de obra altamente calificada, en especial en las áreas de diseño y control de producto. En las líneas de montaje, donde se mezcla el principio activo con los excipientes, se requiere una menor especialización.

En 2010, la industria farmacéutica ocupó a 27.850 trabajadores, representando con ello el 2,3% del empleo industrial

Los principales actores de este mercado son (BDO Becher y Asoc, 2013):

- *Laboratorios*: Según datos de la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos (CILFA) a noviembre de 2012, el sector farmacéutico argentino se compone de 230 laboratorios registrados. Los primeros 10 de ellos (6 de capital nacional) explican el 42,6% de las ventas del conjunto. Las plantas industriales son 110, conformadas por 93 de capital nacional y 17 multinacionales. De este total de laboratorios, aproximadamente 36 son laboratorios estatales, lo cual representa el 16% del total.
- *Cámaras*: Las cámaras son entidades cuya principal función consiste en representar a los laboratorios en la industria farmacéutica, el mercado de medicamentos y el sistema de salud en general.
- *Farmacias*: Según datos publicados por el diario La Nación en enero de 2011, en Argentina existen 13.500 farmacias, con una facturación por medicamentos que ronda los \$20.000 millones. En el Gran Buenos Aires y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se concentra el 22,2% del total de farmacias del país (3.000), y sólo en la Capital Federal hay 1.300. A partir del año 1996, con la llegada de Farmacity a la Argentina, se instauró un modelo tipo *drugstore* vigente en Estados Unidos.⁹ Actualmente, el sector farmacia se encuentra afectado por límites a la rentabilidad del negocio como consecuencia de que gran parte de los descuentos que reciben los beneficiarios de obras sociales y prepagas recaen sobre las farmacias. De esta

⁹ Farmacity posee el 1,4% del total de farmacias del país (189 locales a la fecha), radicadas principalmente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, pero con presencia también, en varias provincias. Su facturación alcanza el 5% de la facturación total del sector.

manera, las farmacias se ven limitadas en su posibilidad de negociar sus márgenes tanto con las droguerías como con las prepagas y las obras sociales. Una última acción que ha afectado al sector pero que es controversial según el punto de vista del actor que la mire, es la prohibición de exhibición de medicamentos OTC (*over the counter* por sus siglas en inglés o de venta libre) en las góndolas, promovida por los sectores farmacéuticos profesionales, pero que por otro lado debido al traslado que se hace de la elección desde el consumidor final al mostrador, pasa a ser objeto de nueva preocupación y negociación con los laboratorios dado que es fácil de predecir que la sugerencia al consumidor tenderá a recaer sobre aquellos productos que generen una mayor rentabilidad para las farmacias.

A pesar de conocer los síntomas, los individuos generalmente ignoran qué tipo de tratamiento está disponible y los resultados alcanzados por cada uno de estos. La relación entre el médico y el paciente es, por definición, despareja. El paciente recurre al doctor para que éste le diagnostique la cura a una enfermedad de la cual el primero sólo percibe sus síntomas. A partir de allí, es el médico quien indica al paciente cuál es el tratamiento a seguir para curarse, siendo los medicamentos parte fundamental de este proceso. La dinámica del ejercicio profesional frecuentemente le impide al doctor actualizarse profesionalmente en cuanto a nuevos tratamientos y drogas. Es por ello que una gran proporción de médicos descansa en la información que les proveen los visitadores, que son los agentes de venta de los laboratorios productores de medicamentos (Apella, 2006).

Finalmente, el paciente recibe una receta y concurre a la farmacia. El farmacéutico está facultado por ley a sustituir la marca recetada por el médico siempre que se respete el principio activo de la prescripción. Del mismo modo, es importante destacar que el modelo de pago a la farmacia parecería desincentivar la sustitución de medicamentos similares, ya que el farmacéutico tiene incentivos para vender los medicamentos más caros de marca con el fin de obtener mayores ingresos y, a su vez, mayores retribuciones por parte de los laboratorios (bajo la forma de notas de crédito que, en la práctica, representan descuentos para futuras compras de medicamentos).

Los seguros de salud son agentes cuya principal función consiste en proveer financiamiento a los beneficiarios ante eventuales gastos relacionados al cuidado de la salud. Al respecto, el Programa Médico Obligatorio (PMO) establece que los seguros deben cofinanciar el 40% del costo de los medicamentos, quedando el 60% restante a cargo del paciente.

En principio, los seguros no tendrían incentivos a financiar el consumo de medicamentos de marca frente a otras alternativas similares de menor precio, ya que estarían incrementando sus propios costos y los de sus beneficiarios. De todas formas, los incentivos de los seguros también surgen de su interacción con la oferta. En particular, los laboratorios generan acuerdos y otorgan descuentos a los seguros con el propósito de mantener un mercado competitivo de marcas, que permita el acceso a medicamentos de calidad y genere los incentivos suficientes para la innovación.

En cualquier caso, el pagador, ya sea directamente el paciente o su seguro de salud, cuenta con poco control sobre los esfuerzos del sistema en reducir sus costos en medicamentos.

1.2.2 1990-2002: La convertibilidad

En esta sección se analizará la situación por la cual atravesó la industria farmacéutica argentina en la década de los 90. Para ello, será imprescindible contar con un breve análisis sobre el contexto social, histórico, político y económico de la Argentina en dicho periodo, haciendo hincapié en cómo se transitaron los años de la convertibilidad, presentando los cambios fundamentales y resaltando los efectos tanto macro como microeconómicos.

Luego de la contextualización, será interesante entender cómo se formaron las estrategias de los laboratorios, tanto nacionales como extranjeros, para luego analizar la evolución de la industria farmacéutica argentina durante la convertibilidad, destacando indicadores considerados “clave” como composición del capital, índices de concentración, evolución de los precios, ventas y balanza comercial.

Por último, se expondrá como se arriba a la Postconvertibilidad, tanto a nivel económico como industrial, resaltando la necesidad de una nueva política de medicamentos. Se examinará el cambio en el marco regulatorio, con la influyente aplicación de la ley de prescripción de medicamentos genéricos.

i) Contexto social, histórico, político y económico

Las leyes nacionales N° 16462 (sancionada el 23 de julio de 1964) y N° 16463 (sancionada el 28 de agosto de 1964), conjuntamente denominadas Ley Oñativia, establecieron una política de precios y de control de medicamentos, fijando límites para los gastos de publicidad e imponiendo límites al pago de regalías e insumos. La reglamentación de la ley por el Decreto 3042/65 fijó además la obligación para las empresas de presentar declaración jurada de costos y a formalizar todos los contratos de regalías existentes.

Estas leyes fueron sancionadas durante la gestión presidencial de Arturo Umberto Illia para mejorar el acceso de la población a los medicamentos y garantizar su idoneidad. El nombre recuerda a su gestor, el endocrinólogo y sanitarista Arturo Oñativia, ministro de Asistencia Social y Salud Pública.

Los proyectos de ley fueron elaborados en base al estudio de dos comisiones. Una estaba presidida por un profesor de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y conformada por médicos, bioquímicos, y especialistas en farmacología. La otra se centró en el estudio de los costos de los medicamentos y estaba formada por contadores y economistas. La comisión integrada por especialistas en ciencias de la salud trabajó sobre muestras de más de 20.000 medicamentos. Encontró que muchos de ellos carecían de las sustancias que decían contener o no las tenían en las proporciones declaradas en sus prospectos. La comisión de contadores, por su parte, constató que los grandes laboratorios poseían un doble juego de libros de contabilidad que les facilitaba exagerar los costos para maximizar sus ganancias¹⁰.

¹⁰ Obtenido de "La Enciclopedia de la Ciencias y la Tecnología" http://cyt-ar.com.ar/cyt-ar/index.php/Ley_O%C3%B1ativia

Si bien el derecho a la propiedad intelectual de un medicamento (patente farmacéutica) debe proveer al descubridor, inventor o fabricante de una justa retribución por su tarea, como se especificó en la sección anterior, los medicamentos no son una mercadería común ya que su falta pone en riesgo la vida humana. Oñativia proponía entonces definirlos como *bienes de interés social* de modo que en caso de emergencia sanitaria el derecho al lucro no primara sobre el derecho a la vida. Al votar la que luego sería la ley 16.462 el Senado Nacional (controlado por la oposición al gobierno de Illia) quitó a los medicamentos el carácter de *bienes de interés social* y la fijación uniforme de sus precios. Pese a esto la ley sancionada permitió la eliminación de más de 10.000 pseudomedicamentos cuya proliferación permitía el aumento de precios en desmedro de la salud y el bolsillo de sus compradores (Joseph, 2010)

Los grandes laboratorios, la mayor parte europeos, sobre todo suizo, sostuvieron que sólo ellos poseían expertos con la pericia necesaria para realizar los controles. La ira de los grandes laboratorios no tardó en hacerse sentir, y al enojo estadounidense por la cancelación de las concesiones petroleras hecha por Illia se sumó el de Suiza, que al año siguiente puso obstáculos al refinanciamiento por el Club de París de la deuda externa argentina¹¹.

En el curso de los años '90, Argentina profundizó una serie de reformas económicas que tuvieron como rasgos fundamentales la estabilización de precios, la privatización o concesión de activos públicos, la apertura externa de la economía, la liberalización de buena parte de la producción de bienes y la provisión de servicios, y la renegociación de los pasivos externos. Todas estas reformas se establecieron en un esquema de convertibilidad con tipo de cambio fijo respecto del dólar (Heymann, 2000).

Desde principios de década, se establece en Argentina un esquema de convertibilidad con tipo de cambio fijo entre la moneda local y el dólar estadounidense. A su vez, se reforma la Carta Orgánica del Banco Central para que se encuentre en concordancia al

¹¹ Muchos analistas coinciden en que la Ley Oñativia fue uno de los factores principales del golpe de Estado que derrocó al gobierno de Illia. (Escudero, 1983)

nuevo esquema monetario. Esta última medida buscaba introducir barreras que limitasen el flujo de fondos del Banco Central hacia el Estado.

Con respecto a la política de comercio exterior, la misma fue basada en la apertura comercial y la integración regional. Se implementó una reducción de aranceles y barreras no arancelarias a las importaciones, y se eliminaron los impuestos a las exportaciones, redefiniendo los incentivos hacia la producción y demanda de bienes. El proceso de integración regional acarrió un incremento de los flujos comerciales entre los países miembros del Mercosur (Kosacoff, 2008).

Por lo tanto, en los noventa la economía argentina logró alcanzar tasas de crecimiento en promedio mayor que en períodos previos. Desde los primeros años se evidenció un aumento significativo de la demanda interna, con un fuerte impulso por el crecimiento de la oferta de crédito local e internacional. En contraposición a lo sucedido en la década del '80, desde el inicio del programa económico se tendió a reducir la tasa de inflación. Ello repercutió en considerables mejoras en las expectativas, que lograron impulsar tanto el consumo, como la inversión.

Sin embargo, los impulsos procedentes de factores externos ejercieron un papel importante en la economía argentina durante la convertibilidad, donde las fluctuaciones del producto resultaron ser considerablemente sensibles ante cambios en el contexto internacional. Este comportamiento se origina principalmente en la dependencia de los precios internacionales, del estado de la economía de los principales socios y del costo del crédito (Heymann, 2000).

Un aspecto central fue la reconfiguración del perfil empresario. En correspondencia con la concesión de empresas estatales, y cierto retroceso de las PyMES, se conlleva una reorganización de los conglomerados económicos locales, y el liderazgo y continuo dinamismo de las empresas transnacionales (Kosacoff, 2008). Como sostienen Cruces y Gasparini: *“Los cambios no sólo tuvieron lugar en el proceso productivo, sino también a nivel organizacional. El escenario descripto anteriormente contribuyó a una*

extraordinaria transformación en la estructura de propiedad de las empresas – de públicas a privadas, de nacionales a extranjeras, y de pequeñas a grandes”¹².

En concordancia con la redefinición de estrategias por parte de las distintas empresas, resulta interesante comentar los aportes de Kosacoff y Ramos al respecto. Los autores distinguen dos tipos de estrategias: “*reestructuraciones ofensivas*” y “*comportamientos defensivos*”. Las primeras caracterizan a firmas que alcanzaron niveles de eficiencia comparables con las mejores prácticas internacionales, y abarcan a un grupo reducido de empresas donde predominan particularmente las actividades vinculadas a la extracción y procesamiento de recursos naturales, las ramas productoras de insumos básicos y de cierta forma el complejo automotriz. Por otro lado, los “*comportamientos defensivos*” caracterizaron el resto del tejido productivo, donde a pesar de los avances en términos de productividad con respecto al propio pasado, continúan alejados de la frontera técnica internacional y no pueden competir con las empresas transnacionales, o firmas nacionales pero de mayor tamaños, las cuales basaron sus estrategias en las del primer tipo (Kosacoff y Ramos, 2002).

En resumen, si bien Argentina mostró un crecimiento económico superior a periodos anteriores, con mejoras en términos de consumo e inversión privada, la sensibilidad a cuestiones externas y la heterogeneidad productiva dominaron la escena. Dicha heterogeneidad se hizo presente a nivel tanto empresarial como sectorial, ocasionando que a distintos agentes económicos se les dificultara operar en el nuevo contexto, y contrajeron su actividad.

Los noventa concluyen con el inicio de un largo período dominado por la recesión, asociados a deterioros en las expectativas en relación al crecimiento de la economía y de la solvencia del sector público, que conllevaron a una reducción de establecimientos, con incrementos en los niveles de desempleo e informalidad, un gran aumento de la

¹² Cruces, G., & Gasparini, L. (2009). “Desigualdad en Argentina. Una revisión de la evidencia empírica”. *Desarrollo Económico* Vol. 48 N°192. Pág. 22.

apertura comercial, un proceso de concentración y extranjerización de la economía, y aumentos importantes en los índices de desigualdad y pobreza.

Desde el punto de vista legislativo, en noviembre de 1992 nace la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo descentralizado perteneciente a la Administración Pública Nacional creado mediante decreto 1490/92 en cumplimiento de los objetivos prioritarios de las políticas de salud dispuestas por el Poder Ejecutivo Nacional.

Su misión es realizar las acciones conducentes al registro, control, fiscalización y vigilancia de la sanidad y calidad de los productos, sustancias, elementos, procesos, tecnologías, y materiales que se consumen o utilizan en medicina, alimentación y cosmética humanas y de controlar las actividades y procesos que median o están comprendidas en estas materias.

La ANMAT funciona como un órgano descentralizado de la Administración Pública y tiene competencia sobre medicamentos, alimentos, reactivos de diagnóstico, productos cosméticos, suplementos dietarios y productos de uso doméstico.

Dentro de sus objetivos pueden citarse:

- Autorizar y registrar la elaboración y comercialización de especialidades medicinales, productos para diagnóstico y cosméticos, así como su actualización y modificaciones.
- Fiscalizar los establecimientos dedicados a la elaboración, importación, fraccionamiento y/o comercialización de los productos mencionados, además de establecer las normativas y especificaciones técnicas que deben reunir.
- Controlar la composición, calidad, eficacia e inocuidad de los productos citados.
- Autorizar, registrar, controlar y fiscalizar la calidad y sanidad de los alimentos, incluyendo los suplementos dietarios, así como los materiales en contacto con los alimentos. Todo ello en coordinación con las jurisdicciones sanitarias federales y las delegaciones del INAL (Instituto Nacional de Alimentos).
- Formular y aplicar normas que aseguren la calidad de los procesos de producción, importación y depósito de los dispositivos de uso médico.

- Promover que la investigación clínica de nuevos medicamentos en la Argentina sea efectuada en base a la “Buena Práctica para Estudios de Farmacología Clínica”, cumpliendo con normas éticas de alcance internacional y bajo un programa específico de inspección.

En lo que se refiere al mercado bajo análisis, dentro de la ANMAT, el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) tiene como objetivo la fiscalización y control de los medicamentos de origen nacional o importado, fiscalizando también las actividades de elaboración, importación y en algunos casos, de distribución de dichos productos.

Es destacable mencionar que el INAME ha sido aceptado como miembro de *Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*, convirtiéndose en el primer país latinoamericano en ser miembro de ese esquema de cooperación en materia de buenas prácticas de manufactura y control de la cual también participan las principales agencias sanitarias europeas y de países asiáticos.

Asimismo, la ANMAT ha sido reconocida por la Organización Panamericana de la Salud como “Autoridad Reguladora de Referencia Regional para Medicamentos” por un período de tres años desde julio de 2011.

En 1996, la Ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad (24.481/96 y su modificatoria, Ley 24.572/96): establece que son pasibles de ser patentadas las invenciones de productos o procesos que sean nuevas, impliquen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. La duración de la patente será por un plazo de veinte años improrrogables. Asimismo, por primera vez se reconoce la patentabilidad de productos en el campo farmacéutico.

ii) Laboratorios y estrategias

En los noventa, con la desregulación y la minimización de las intervenciones por parte del estado, se produjeron importantes cambios en las reglas de juego correspondientes a las políticas de medicamentos. Es decir, esta dinámica desreguladora no discriminó al mercado argentino de medicamentos. Entre las transformaciones que sufrió el sector se

puede remarcar la eliminación del control de precios en los medicamentos; el proceso de apertura externa de la economía, a través de una reducción de la protección arancelaria; y la aplicación de reglas de control de calidad y un nuevo régimen legal de patentamiento, con la creación de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y el INPI (Instituto Nacional de Propiedad Intelectual) (Maceira et al., 2009; Fundación ISALUD, 1999).

Este nuevo contexto implicó una redefinición de las estrategias productivas y comerciales de las firmas, tanto para laboratorios extranjeros, como para los nacionales de mayor y menor tamaño.

En primer lugar, es interesante examinar las empresas de capital extranjero. Posibilitadas por la apertura comercial, la liberación de precios, el tipo de cambio sobrevaluado, y las facilidades para el registro de producto, estas tuvieron un importante crecimiento, sostenido también por el reingreso de algunas firmas que habían abandonado el país (Panadeiros, 2002)

A diferencia de sus competidores locales, estos laboratorios presentaron ventajas originadas en una mayor financiación hacia la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, su estructura organizacional, y el entrenamiento arraigado en el capital humano para la innovación (Fundación ISALUD, 1999).

En segundo lugar, si bien los laboratorios nacionales cuentan con la ventaja de localización, los resultados fueron sustancialmente distintos dependiendo del poder de mercado de la firma. Los laboratorios nacionales de mayor tamaño basaron sus estrategias en una diferenciación de producto, tendientes a sostener el mercado de marcas. Además, desarrollaron acuerdos de producción y comarketing con las transnacionales, llegando a afectar las actividades de I+D (Panadeiros, 2002).

Con respecto a los laboratorios nacionales de menor peso, ante la competencia directa con los laboratorios internacionales, los cuales estaban favorecidos por las características previamente mencionadas, el escenario fue claramente desfavorable y

fueron los más afectados por el nuevo marco regulatorio. La falta de una estructura de promoción equivalente a la de sus pares locales y sumada a la competencia de los laboratorios internacionales, llevaron a que en este periodo sucedieran importantes fusiones tanto por operaciones internacionales como transferencias locales, llevando a que hacia el final de la década la estructura del mercado sea más concentrada (Panadeiros, 2002).

Ante este nuevo contexto, la tendencia del mercado puede ser explicada por una cita esclarecedora de CEP (2008): “[...] en la década de 1990 se suceden importantes modificaciones en las estructuras accionarias de los laboratorios -fusiones, adquisiciones o absorciones-. Tanto por operaciones internacionales -que involucran a sus filiales en Argentina- como por transferencias locales, el mercado farmacéutico de fin de la década estaba más concentrado, principalmente bajo el liderazgo de los laboratorios nacionales de mayor tamaño relativo y, en menor medida, los transnacionales”¹³.

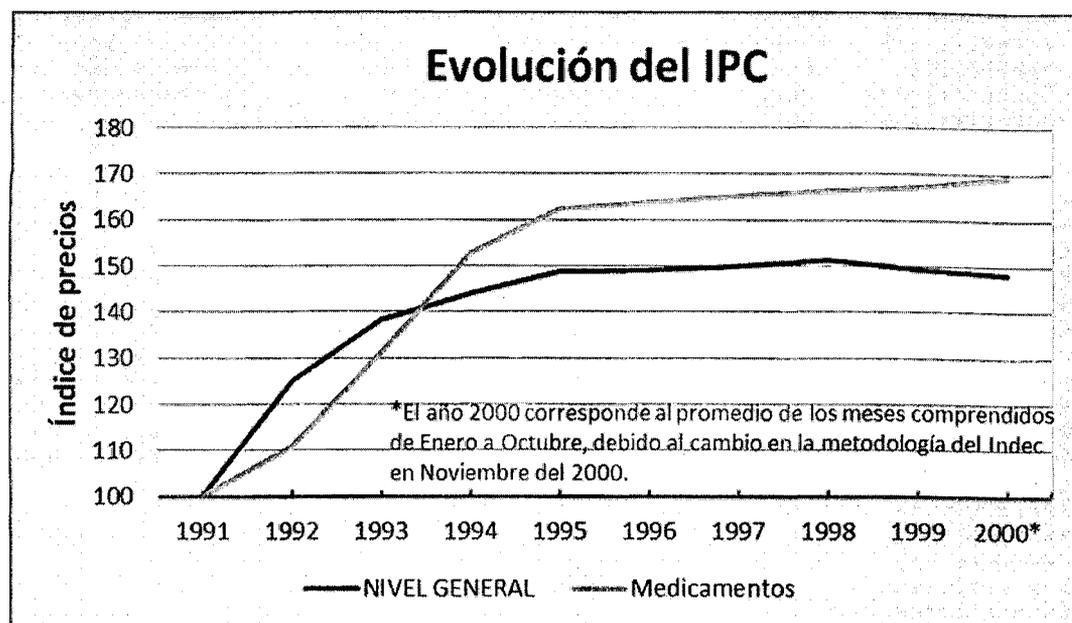
Los laboratorios nacionales intentaron mantener el mercado mediante alianzas y otros mecanismos de asociación, reconociendo a través de ello su imposibilidad de competir ante los laboratorios multinacionales. Sin embargo, resulta interesante recalcar que dichas operaciones también fueron aplicadas por distintos laboratorios internacionales que buscaban apropiarse de una mayor porción del mercado.

Ante este escenario, una de las consecuencias observadas fueron los incrementos de los precios de los medicamentos, empeorando el acceso a los medicamentos a los sectores con menos recursos. En contraposición a la teoría clásica, la apertura económica no fue acompañada por una mayor competencia que genere una reducción de los precios.

Resulta interesante comparar la evolución del Índice de precios del Consumidor (IPC) con respecto a la rama correspondiente a los Medicamentos:

¹³ CEP, Centro de Estudios para la Producción (2008). “La industria farmacéutica en la Argentina: goza de buena salud”. Secretaría de Industria, Comercio y PyME. Pág. 103. ◦

Gráfico 2: Evolución de los precios en los noventa



Fuente: Elaboración propia en base a INDEC (base 1991)

Como se puede apreciar en Gráfico 2, ambos índices de precios presentaron incrementos importantes en la década de 1990. Sin embargo, es interesante destacar que el crecimiento del índice de precios de los medicamentos resulta superior al del nivel general, apoyando la teoría que los precios de los productos farmacéuticos crecieron por encima del nivel de inflación.

Por otro lado, sustancialmente distinta fue la evolución de los precios dependiendo del mercado que se analice. Como se presenta en Tabla 5, los productos nuevos que ingresan lo realizaron con valores por encima del precio medio de mercado. Este comportamiento se encuentra asociado con la estrategia competitiva de las empresas del sector, que consiste en introducir permanentemente nuevos productos, los que en general son colocados a precios superiores a los que se encuentran comercializándose. Sin embargo, tanto el mercado ético (venta bajo receta) como el OTC (venta libre), presentaron precios con tendencia a la alza.

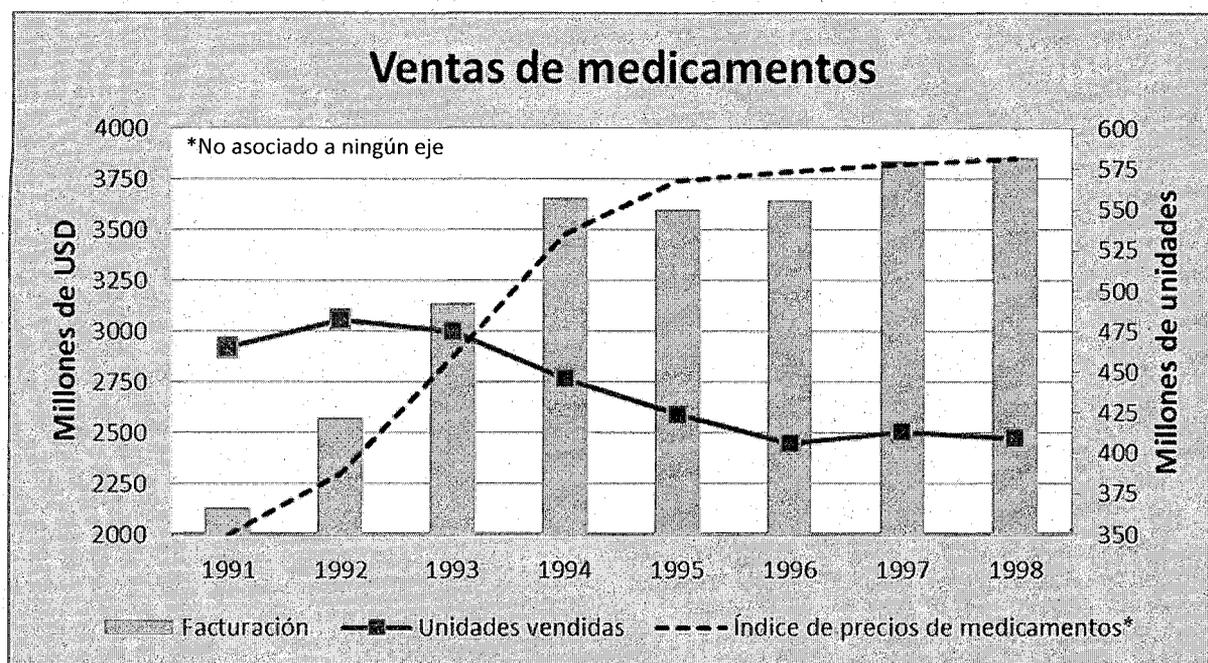
Tabla 5: Evolución de precios medios de los medicamentos 1991-1998

| | | | | | | | | |
|------|------|--------|-------|--------|------|--------|-------|--------|
| 1991 | 4,58 | 100,00 | 5,06 | 100,00 | 2,13 | 100,00 | 8,41 | 100,00 |
| 1992 | 5,34 | 116,59 | 5,75 | 113,64 | 3,33 | 156,34 | 9,98 | 118,67 |
| 1993 | 6,60 | 144,10 | 7,14 | 141,11 | 3,82 | 179,34 | 10,97 | 130,44 |
| 1994 | 8,21 | 179,26 | 8,84 | 174,70 | 4,53 | 212,68 | 11,58 | 137,69 |
| 1995 | 8,63 | 188,43 | 9,10 | 179,84 | 4,78 | 224,41 | 15,87 | 188,70 |
| 1996 | 8,98 | 196,07 | 9,62 | 190,12 | 5,12 | 240,38 | 15,87 | 188,70 |
| 1997 | 9,30 | 203,06 | 9,95 | 196,64 | 5,24 | 246,01 | 10,22 | 121,52 |
| 1998 | 9,42 | 205,68 | 10,11 | 199,80 | 5,25 | 246,48 | 12,92 | 153,63 |

Fuente: Elaboración propia en base a datos extraídos de Fundación ISALUD (1999)

Conjuntamente, este periodo se caracterizó por una reducción de la cantidad de ventas de medicamentos. Sin embargo, la facturación del sector manifestó una tendencia relativamente creciente, estrechamente vinculada con el aumento de los precios de los medicamentos. En base a datos del trabajo “El mercado de medicamentos en Argentina” de Tobar y otros (2000), y proyectando el índice de precios de medicamentos del Gráfico 2, se elaboró el siguiente gráfico que vincula en simultáneo estas tres dinámicas:

Gráfico 3: Evolución de las ventas de medicamentos 1991-1998

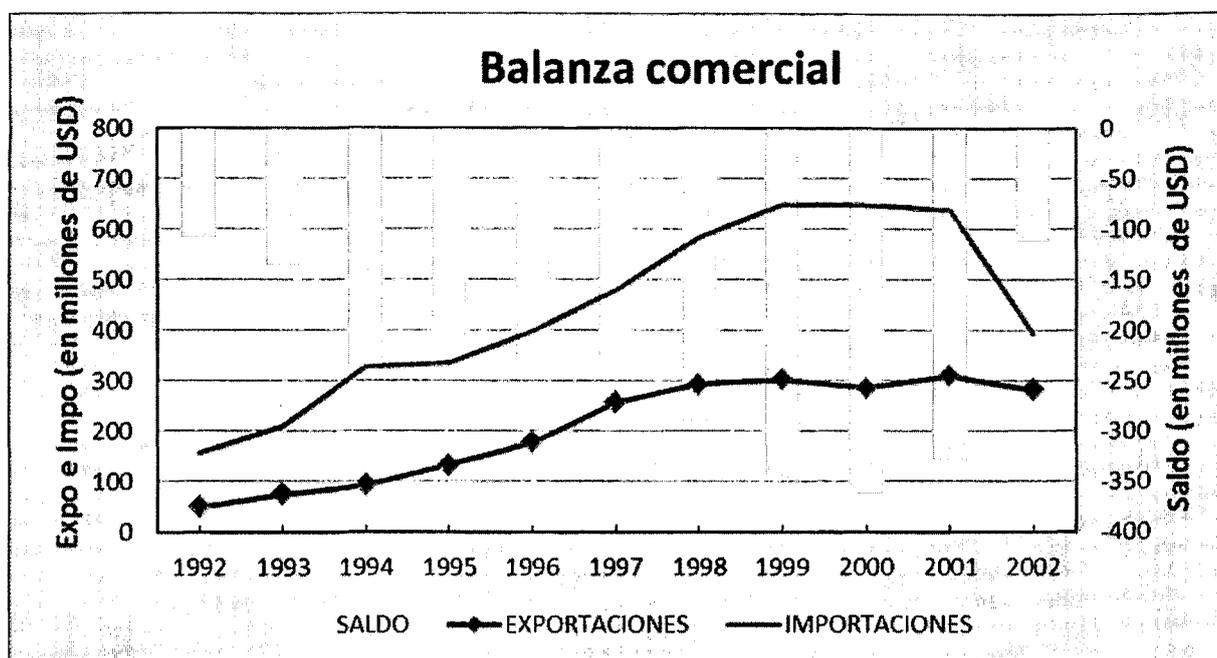


Fuente: Elaboración propia en base a datos de Tobar et. al. (2000) e INDEC.

El Gráfico 3 resulta fundamental para distinguir claramente que en la medida que el número de unidades vendidas se reduce, el incremento de los precios de los medicamentos posibilita una tendencia a la alza en los montos de facturación de la industria.

Asimismo, la mayor apertura comercial repercutió en la industria farmacéutica. El comercio externo de medicamentos mostró una evolución sostenida en dicha década.

Gráfico 4: Balanza comercial del mercado farmacéutico 1992-2002



Fuente: Elaboración propia en base CILFA

En el Gráfico 4 queda representado el salto exportador que atravesaron los laboratorios en Argentina, fundamentalmente en el lapso 1992-1999, donde si bien las tasas de crecimiento de las exportaciones fueron mayores que las importaciones (524% y 314%), el saldo deficitario de la balanza comercial se acentúa en dicho periodo (220%).

En síntesis, se deduce cierto dinamismo exportador por un lado, donde el crecimiento de las exportaciones fue posibilitado por la apertura a nuevos mercados regionales, y por el otro, una activa conducta importadora, producto del proceso generalizado de apertura de la economía.

Además, resulta interesante examinar tanto el origen de las importaciones, como el destino de las exportaciones. Para los años 1991 y 1999 se evidenció lo siguiente:

Tabla 6: Importaciones y exportaciones por país 1991 y 1999

Importaciones 1992

| País | Participación |
|-------------|---------------|
| Suiza | 19,02% |
| EEUU | 14,40% |
| Alemania | 8,78% |
| Francia | 8,09% |
| Reino Unido | 7,99% |
| Austria | 7,53% |
| Brasil | 5,74% |

Exportaciones 1992

| País | Participación |
|----------|---------------|
| Uruguay | 25,26% |
| Paraguay | 15,11% |
| Chile | 9,73% |
| EEUU | 8,28% |
| Brasil | 7,04% |
| México | 3,11% |
| Bolivia | 2,90% |

Importaciones 1999

| País | Participación |
|----------|---------------|
| EEUU | 20,78% |
| Brasil | 12,67% |
| Alemania | 9,96% |
| Francia | 8,55% |
| Suiza | 8,36% |
| Brasil | 7,94% |
| Francia | 6,49% |

Exportaciones 1999

| País | Participación |
|----------|---------------|
| Brasil | 31,53% |
| Uruguay | 15,84% |
| Chile | 12,59% |
| Paraguay | 8,98% |
| Colombia | 5,22% |
| Perú | 3,73% |
| México | 3,02% |

Fuente: Elaboración propia en base a CILFA

Lo que se desprende de la Tabla 6 es un avance en el proceso de integración del Mercosur. Con respecto a los medicamentos importados interesante es el caso de Brasil que en el 1991 se encontraba en el puesto 7 de participación, y para el año 1999 alcanza la segunda posición. Por el lado de las exportaciones, la participación de países latinoamericanos dominaba la escena, donde en los primeros 7 puestos solo encontramos a los Estados Unidos, acumulando casi el 10% de la participación. Sin embargo, para final de la década, dicho país desaparece de escena, y los primeros siete países con mayor participación en el destino de las exportaciones de Argentina

correspondían a países de Latinoamérica. En líneas generales, se puede apreciar una gran contribución de Brasil, tanto para las importaciones como para las exportaciones de Argentina, haciendo referencia al proceso de apertura a nuevos mercados regionales (Cerimedo, Zannini y Giuliani, 2005).

A su vez, resulta interesante el papel desarrollado por la industria farmacéutica en Argentina, comparado con los demás países de Latinoamérica. Como sostienen Bekerman y Sirlin (2001) al analizar el sector: *“El incremento de las exportaciones zonales es protagonizado por Argentina, que consolida su liderazgo exportador en el Mercosur y que se mantiene como único país con balance sectorial positivo”*¹⁴.

Por lo tanto, se puede resumir como concluye este periodo mediante una cita de Nicolás Bonofiglio y Matías Ginsberg (2010): *“A fines de la década, la estructura sectorial mostraba una mayor concentración, una menor integración vertical, una mayor modernización y una creciente importancia en la producción de medicamentos de base biotecnológica. La importación de principios activos y, en menor medida, de medicamentos -en función de las estrategias de las multinacionales-, llevaron a un sistemático déficit comercial”*¹⁵.

iii) Crisis y cambio en el marco regulatorio

A fines de la década del noventa, emergieron con fuerza creciente unos cuantos problemas, como detalla Kosacoff: *“[...] la vulnerabilidad de la economía a los shocks externos, una agudización de la fragilidad del sistema financiero, un cierto sesgo anti-competitivo de la estructura de precios, los problemas de consistencia entre el destino del gasto y de la inversión y sus formas de financiamiento, la sustentabilidad fiscal y su relación con el sostenimiento de un tipo de cambio fijo nominal, la presencia de fuerzas*

¹⁴ Bekerman M., y Sirlin P. (2001). “Impactos estáticos y dinámicos del MERCOSUR El caso del sector farmacéutico.”. CEPAL. Revista 75. Pág. 238.

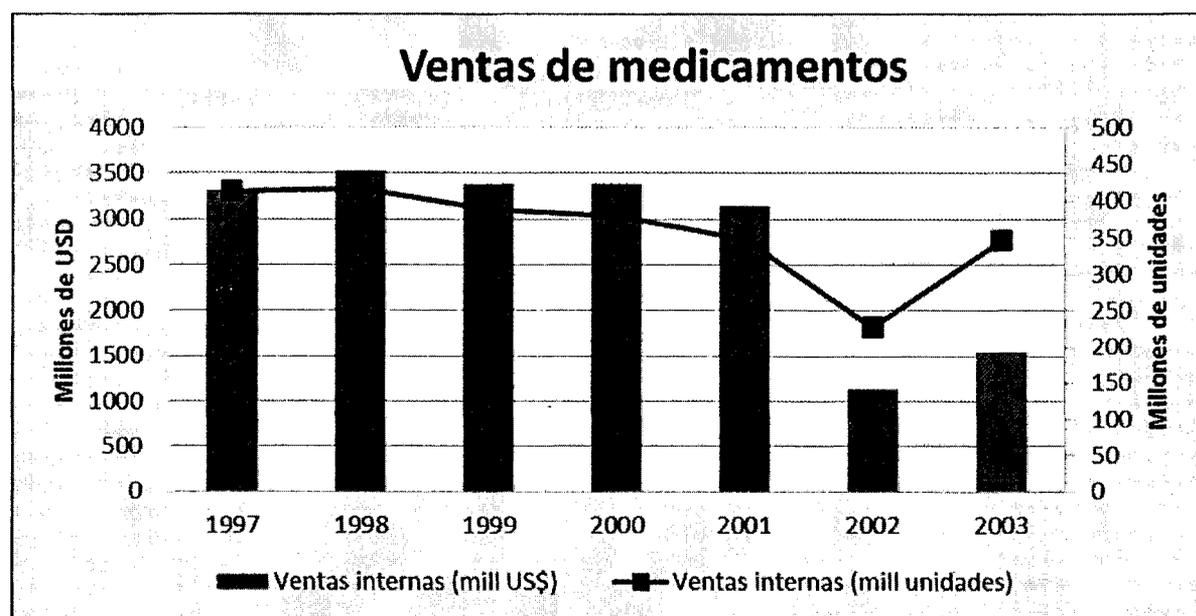
¹⁵ Bonofiglio, N. & Ginsberg, M., & Bonofiglio, N. (2010). “Estudio sectorial: la industria farmacéutica de Argentina”. Centro de Estudios sobre Ciencia, Desarrollo y Educación Superior (Redes) y el Centro de Formación para la Integración Regional (CEFIR). Pág. 7.

endógenas que inducían un ajuste recesivo y una modernización heterogénea del aparato productivo que resultaba insuficiente para dotar a la economía de mayores y crecientes niveles de productividad¹⁶. Con el colapso del régimen económico a finales del 2001, se acentúa la crisis manifestándose en una profunda recesión, acompañado de un relativo proceso de deflación de precios y salarios, y un gradual aumento en los índices de desempleo, pobreza, desigualdad e indigencia (Kosacoff, 2008).

La grave crisis socio-económica que afectó a la Argentina, repercutió en el Sector Salud y en la industria farmacéutica. El gasto en salud total cayó entre los años 1999 y 2001 un 5,25%, producto tanto de la caída del gasto público como privado (Falbo, 2003).

El impacto de la crisis sobre el acceso a los medicamentos puede ser apreciado en el siguiente gráfico:

Gráfico 5: Venta de medicamentos durante la crisis



Fuente: Elaboración propia en base a Abeceb

¹⁶ Kosacoff, B. (2008). "Hacia un nuevo modelo industrial. Idas y vueltas del desarrollo argentino". 1ª Edición. Claves Para Todos N°67. Capital Intelectual. Pág. 63.

Donde se corrobora que durante la crisis disminuyen tanto las ventas internas en unidades monetarias como físicas, con caídas en el lapso 1999-2002 del 66,7% y 41,5% respectivamente, a pesar que la caída en unidades monetarias se amortigua por el alza de los precios.

Como resultado, para el año 1998, Argentina consiguió el décimo primer puesto en el ranking de ventas mundial del mercado farmacéutico.

En este sentido, podemos señalar que las ventas totales de la industria farmacéutica presentaron una moderada tendencia ascendente hasta 1998, año en el que alcanzaron el punto máximo con US\$ 4.089 millones. A partir de entonces, las ventas comenzaron a disminuir, en parte reflejando la recesión que comenzaba a transitar la economía. En el periodo post devaluación el número de unidades vendidas vía farmacias comenzó a descender alcanzando casi la mitad de las unidades vendidas en 1998.

Bajo este escenario se llega al año 2002 en donde, luego de una crisis política, económica e institucional, se abandona el tipo de cambio fijo con una inmediata devaluación del peso argentino y notables cambios en los precios relativos de los bienes y servicios del sector salud. La situación luego de la devaluación llevó a una crisis sanitaria sin precedentes en donde la dificultad para adquirir los medicamentos se convirtió en una importante barrera de acceso a los cuidados médicos concentrándose fundamentalmente en la población de menores recursos (González García, 2002).

Otra variable que afectó el acceso a los fármacos en este periodo fue el incremento en el porcentaje de población sin cobertura médico sanitaria. La población con dificultades económico- financieras para enfrentar los riesgos de enfermar superó los valores de los años previos en más del 25% llegando a alcanzar el 48% de la población.

Argentina carecía de una política de medicamentos con orientación sanitaria. Como exponen Bisang y Maceira, el diseño de un programa de políticas en medicamentos debería articular tensiones entre los aspectos sanitarios y los de corte económico, remarcando: *“Se trata de definir un marco regulatorio que no sólo atenúe los efectos*

perversos de funcionamiento de corto plazo sino que tienda a modificarlas estructuras de los mercados y las conductas de los agentes”¹⁷.

Frente a este contexto el Ministerio de Salud inició una estrategia destinada a mejorar las condiciones de acceso, en especial de la población por debajo de la línea de pobreza.

Hacia el 2002, como respuesta a la crisis económica, política y social, se decreta en Argentina la Emergencia Sanitaria. Se buscaba lograr una mayor equidad en términos de acceso a servicios sanitarios, mejorar el acceso a los medicamentos por parte de todos los sectores de la sociedad y garantizar la calidad de los fármacos. Frente a este contexto el Ministerio de Salud inició una estrategia destinada a mejorar las condiciones de acceso, en especial de la población por debajo de la línea de pobreza, basada en tres ejes.

El primer eje correspondía a la provisión pública de medicamentos a partir del Programa Remediar, donde se garantizaba el acceso a medicamentos esenciales a la población perteneciente a los sectores más desprotegidos y vulnerables de la sociedad. Con esta medida se garantizaba el acceso a los medicamentos esenciales que dan respuesta a la mayoría de los motivos de consulta médica en los establecimientos del primer nivel de atención, al mismo tiempo que promovía el uso racional de los medicamentos (Tobar y Godoy Garraza, 2003a). De esta forma, el plan, financiado con ayuda del BDI, permite la distribución gratuita de medicamentos en Centros de Atención Primaria de Salud del país.

El segundo descansaba en la financiación selectiva, donde se enumeraban explícitamente 216 medicamentos que debían ser financiados por las obras sociales nacionales y las empresas de medicina prepagas. Se seleccionaron únicamente medicamentos seguros y eficaces, resaltando el objetivo de mejorar la calidad de la

¹⁷Bisang, R., & Maceira, D. (1999). *“Medicamentos: apuntes para una propuesta de política integral. LITTEC-Universidad Nacional General Sarmiento”*. Pág. 20

prescripción. Por otro lado, se buscaba también racionalizar la financiación disponible e incentivar la competencia por precio (Tobar y Godoy Garraza, 2003b).

El último eje consistía en la Ley de Prescripción de Medicamentos por su nombre Genérico (Ley N° 25.649), conocida comúnmente como la ley de medicamentos genéricos. Esta ley obliga a los profesionales médicos a prescribir consignando en la receta el nombre genérico, también conocido como principio activo o Denominación Común Internacional (DCI), seguido por la forma farmacéutica, cantidad de unidades por envase y concentración. Sin embargo, el prescriptor puede igualmente sugerir alguna marca comercial, siempre y en cuando también se encuentre presente el principio activo¹⁸.

A través de esta medida, el consumidor puede hacer valer el derecho de saber el verdadero nombre del medicamento que se le prescribe, con la posibilidad de elegir el precio que más le convenga, cambiando el poder de decisión del médico al paciente (De la Puente y Tarragona, 2003).

Sin embargo, considero necesario recalcar que dicha política no introduce en el mercado la aparición de medicamentos genéricos. Lo que sucede es que en Argentina no se han definido las normas técnicas necesarias para la elaboración de medicamentos genéricos, y por lo tanto no existen en el país dichos medicamentos. El mercado argentino se encuentra mayormente compuesto por “copias” o “similares” (comúnmente denominadas “genéricos”), que además de incorporar el principio activo, se utiliza el nombre del laboratorio que lo produce.

Entre los objetivos de la ley, se buscaba acercar opciones de tratamientos más accesibles a la población, a través de una mayor competencia por precio entre las distintas alternativas comerciales de un mismo tipo de medicamento. Con la introducción de mecanismos competitivos en un mercado relativamente concentrado, se tendería a

¹⁸ Un principio activo o ingrediente activo, es aquella sustancia con actividad farmacológica extraída de un organismo vivo que una vez purificada y/o modificada químicamente se denomina fármaco o medicamento.

disminuir los precios para los distintos principios activos (Abrutzky et al, 2008). Además, como recalcan Tobar y Godoy Garraza (2003a): *“Ello persigue como objetivo último mejorar tanto la calidad y la racionalidad de la utilización de los medicamentos, como el acceso a los mismos por parte de la población, por efecto de la mayor transparencia que genera en este mercado”*¹⁹.

Por ello, promueve una mayor competencia por precio entre las distintas marcas comerciales correspondientes al mismo principio activo. Como resaltan Tobar y Godoy Garraza (2003c): *“No hay ninguna forma de contener el alza de los precios más poderosa que esta. La única excepción sería la fijación unilateral de precios por parte del Estado (desindexación compulsiva), medida que ya ha sido implementada en épocas pasadas y que ha demostrado presentar numerosas contraindicaciones”*²⁰.

El sector farmacéutico se reconfigura tras la crisis del 2001, con la devaluación y la nueva política de medicamentos. El desarrollo de la industria ante el nuevo marco regulatorio, con los respectivos cambios en las estrategias de los laboratorios, será analizado en la siguiente sección.

1.2.3 2002-Presente: La post-convertibilidad

En la mayoría de los países desarrollados se considera que la industria farmacéutica es un sector estratégico en sus respectivas políticas nacionales. Resulta así por razones vinculadas a la generación del conocimiento científico, la tecnología, la atención de la salud y la producción de bienes con alto valor agregado. En la Argentina, la industria farmacéutica ha sido una de las ramas industriales más dinámicas de la economía en los últimos treinta años.

¹⁹Tobar, F., & Godoy Garraza, L. (2003a). “El futuro del acceso a los medicamentos en la Argentina. Resultados del Estudio Colaborativo Multicéntrico ‘Política de Medicamentos’ 2002-2003”. 1ra Edición. Ministerio de Salud de la Nación. Pág. 4

²⁰Tobar, F & Godoy-Garraza, L. (2003c). Un vademécum necesario: alternativas en la formulación de políticas de medicamentos. Gestión en salud. N°5. Pág. 2.

En la presente sección se presentará la estructura económica de la industria farmacéutica argentina de la última década, buscando analizar cómo impacta el nuevo marco regulatorio en el desarrollo del mercado, se examinará la evolución de los indicadores de mayor importancia del sector.

Se analizará brevemente el contexto social, histórico, político y económico que atravesó Argentina en la postconvertibilidad, para comprender como se inserta la industria farmacéutica en este nuevo escenario.

Se estudiará la cadena de valor de la industria farmacéutica, examinando la estructura de la oferta, con los correspondientes agentes y sus respectivas estrategias.

En esta sección también se examinará como evolucionaron las ventas de medicamentos en la Argentina de la última década, para luego comparar dicha evolución con el estimador mensual de actividad (EMI) de la industria farmacéutica, como así también a la evolución de precios de los medicamentos.

Se analizará el nivel de concentración del mercado en base a distintas consideraciones, como ser el tipo de mercado, los grupos anatómicos y la participación de los laboratorios en la facturación total. Se considerará la balanza comercial de la industria farmacéutica, resaltando su carácter estructural deficitario, y descomponiendo la balanza según medicamentos o farmoquímicos, y según los respectivos países con los cuales comercia Argentina. El punto de atención será sobre la evolución de los precios de los medicamentos, identificando cómo se forman los mismos, y proporcionando la estimación de un índice de precios en base a una muestra de medicamentos. Se analizará tanto el nivel de empleo, como los salarios medios de la industria farmacéutica, indagando sobre el tipo de calificación que demandan los laboratorios, y comparándolo con lo sucedido en el resto de las industrias.

Por último, se profundizará sobre un eje distintivo de la industria farmacéutica, como es la innovación, la investigación y desarrollo y patentes, donde se estudiará la dinámica innovadora de los laboratorios con respecto al resto de las industrias.

i) Contexto social, histórico, político y económico

“Durante la Post-convertibilidad se produjo una reestructuración sectorial a favor de los servicios y las actividades ligadas a determinados recursos naturales con ventajas. Ante este escenario, la política industrial careció de un enfoque sistémico: fue mayormente implícita, a través del esquema de precios relativos resultante del manejo macroeconómico, con intervenciones explícitas puntuales. Dentro de cada firma, este esquema provocó una reestructuración microeconómica con sesgo hacia la intensificación en capital. La pregunta que los autores se proponen contestar es: “¿el cambio de régimen macroeconómico -resultante de la devaluación- conlleva o, al menos, promueve un nuevo modelo productivo?”. La respuesta es que a diferencia de lo ocurrido en los noventa el set de precios relativos post-devaluación, si bien incentivó reestructuraciones sectoriales favorables a la industria manufacturera que la han posicionado como motor del crecimiento del período, no generó respuestas microeconómicas hacia la sofisticación en la producción ni cambios innovativos en productos o procesos: las respuestas a los estímulos macroeconómicos estuvieron condicionadas por la configuración estructural heredada en la década anterior”. (Fernández Bugna y Porta, 2013).

Durante la primera parte de 2002, la desaparición del crédito interno y externo, el encarecimiento de los insumos y las dificultades de operación del sistema de pagos se combinaron para deprimir tanto la demanda como la oferta de bienes y de servicios. La caída del nivel de actividad (el PBI se redujo un 11% con respecto al año anterior) y el salto del tipo de cambio real implicaron fuertes modificaciones en las rentabilidades sectoriales, en la configuración de la demanda y en la distribución de los ingresos. En un panorama de alta incertidumbre, la prioridad de las empresas pasó a ser la recomposición o el incremento de sus resultados en el corto plazo saturando capacidad instalada. Ya iniciado el 2003, a poco más de un año del colapso y sin que disminuyera la percepción de incertidumbre, el escenario económico y las propias previsiones sobre su evolución comenzaron a modificarse, en una trayectoria que, posteriormente, se fue progresivamente consolidando junto con los elevados niveles de crecimiento. La

política económica doméstica se concentró en la oferta y el aseguramiento de condiciones de estabilidad macroeconómica –vía superávit fiscal, acumulación de reservas y recomposición de la liquidez bancaria-, en el sostenimiento de un tipo de cambio real alto –diferenciado a favor de los sectores relativamente menos competitivos- y en el estímulo al crecimiento de la demanda agregada –vía planes asistenciales, en un primer momento, y de la recuperación de la masa salarial, después. (Fernández Bugna y Porta, 2007).

En el año 2008 se creó a través de una Resolución del Ministerio de Salud (286/08) el Programa Nacional para la Producción Pública de Medicamentos, Vacunas y Productos Médicos, con el objetivo de fomentar la producción estatal. Esta iniciativa se complementó en el año 2011 con la sanción de la Ley 26.688/11 que declaró de interés nacional la investigación y producción pública de medicamentos, materias primas para la producción de medicamentos, vacunas y productos médicos, entendiendo a los mismos como bienes sociales. El objeto de esta ley es promover la accesibilidad a estos productos y promover el desarrollo científico y tecnológico a través de laboratorios de producción pública, principalmente.

Sin embargo, recién entró en pleno vigor al publicarse el Boletín Oficial en julio de 2014 un decreto de reglamentación que dispone que los laboratorios darán prioridad a la elaboración de medicamentos y vacunas esenciales para la población y las necesidades epidemiológicas del país, además de cumplir con las exigencias de “buenas prácticas de manufactura”, entre otros puntos²¹

En este período hubo dos medidas sumamente importantes más. Uno es el Programa Nacional de Inmunizaciones: el objetivo es reducir la morbi-mortalidad de enfermedades inmunoprevenibles, mediante la vacunación de la población susceptible. A estos fines, el Estado provee las vacunas correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación cuya aplicación es gratuita y obligatoria en todo el país. El Sistema de Trazabilidad de Medicamentos mediante la resolución 435/2011 del Ministerio de

²¹ <http://www.msal.gov.ar/prensa/index.php/noticias/noticias-de-la-semana/2127-reglamentan-la-ley-de-produccion-publica-de-medicamentos>

Salud, que afecta a todos los actores involucrados en la cadena de comercialización y distribución (laboratorios, distribuidoras, operadores logísticos, droguerías, farmacias, establecimientos asistenciales y pacientes) con el objetivo de monitorear los medicamentos a lo largo de esta cadena, de modo de evitar la circulación de medicamentos ilegítimos. La implementación y control de este sistema se encuentra a cargo de ANMAT y permitirá el reemplazo del tradicional sistema de “troqueles”.

A su vez la disposición 1719/11, dentro del ámbito del ANMAT, el Programa para el apoyo a la innovación en medicamentos y productos para la salud, cuyo objetivo principal era el de disponer de una plataforma específica para la asistencia de proyectos de investigación y desarrollo relacionados con procesos y productos que revistan carácter de innovadores y resulten de interés para la salud pública. Mediante la disposición 2124/2011, la ANMAT creó el Programa Nacional de Control de Mercado de Medicamentos y Productos Médicos, que tendrá por objetivo principal “contrarrestar el comercio, distribución y entrega de medicamentos y productos médicos ilegítimos con el propósito de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de los productos que llegan a la población, en un todo de acuerdo con las competencias asignadas a la ANMAT”.

Las funciones del Programa Nacional de Control de Mercado de Medicamentos y Productos Médicos son, entre otras, monitorear y fiscalizar de manera permanente la cadena de comercialización de medicamentos y productos médicos, de oficio y a partir de reportes. También verificar la legitimidad de los medicamentos y productos médicos existentes en el mercado ante los respectivos titulares de registro.

ii) Cadena de valor y actividad del sector

Para comprender el desarrollo de la estructura del mercado farmacéutico argentino, se dará inicio a esta sección con una presentación sobre el esquema de la cadena de valor de la industria. En la misma se puede identificar tanto la diversidad de actores intervinientes, como así también sus relaciones interdependientes.

En términos generales, la cadena de valor de la industria farmacéutica está compuesta por tres eslabones principales: los laboratorios, la distribución, y la venta o reparto final. A su vez, a lo largo de toda la cadena intervienen diferentes agentes de gestión y mecanismos de financiación, como así también de regulación y control por parte del Estado. Sin embargo, la cadena se estructura en torno a la figura principal de los laboratorios, quienes establecen los lineamientos en cuanto a precios, márgenes de comercialización, mecanismos de financiamiento, y retribuciones a droguerías y farmacias (BDO Becher y Asoc., 2008).

En la sección anterior fueron descriptas las estrategias principales de los laboratorios en la década de 1990, dependiendo tanto del tamaño de la firmas, como del origen del capital. A continuación, se buscará dar respuesta a los mismos interrogantes pero correspondientes al desarrollo de la última década, distinguiendo su evolución a partir de la crisis del 2001 y del cambio del marco regulatorio. Asimismo, indicadores descriptivos del despliegue de los laboratorios (y esenciales para comprender el desarrollo del sector farmacéutico), como son la evolución de las ventas, el nivel actividad, la concentración de las firmas, los precios de los medicamentos, los niveles de empleo y demás, serán tratadas singularmente en los próximos capítulos.

En el 2012, el sector farmacéutico argentino se componía por 230 laboratorios registrados, según la consultora Abeceb. Una división sobre los distintos tipos de laboratorios puede estar dada por los multinacionales, los nacionales de mayor y menor envergadura, y luego los laboratorios públicos.

Comenzando con una caracterización de los laboratorios multinacionales, es interesante analizar cómo se ha ido modificando la composición del capital en línea con los cambios en las regulaciones y los contextos macroeconómicos.

Si bien en el periodo 1990 - 2000 avanzó la participación de los capitales extranjeros, como se mencionó en la sección anterior, esta relación cambia radicalmente a partir del 2002. El sector farmacéutico se reconfigura tras la crisis del régimen de convertibilidad, la devaluación de la moneda y los cambios regulatorios, particularmente la sanción de la Ley N° 25.649 a fines del año 2002. Según la consultora Abeceb, los laboratorios nacionales concentraban en el 2012 un 60% del mercado.

Ante la disminución de la participación de los laboratorios internacionales en el mercado argentino, la gran mayoría de ellos dejan de producir en el país, desprendiéndose de sus plantas de producción. Estos laboratorios han basado sus estrategias en la importación de productos finales desde su casa matriz u otras filiales, y estableciendo acuerdos de producción con laboratorios nacionales (CEP, 2008).

Con respecto a los laboratorios de capitales nacionales, como se recalca en el reporte sectorial BDO Becher y Asoc. (2008): *“presentan una elevada tasa de lanzamiento de productos y una mayor combinación de principios activos, mientras que las compañías de capital extranjero se caracterizan por tener una tasa de lanzamientos anuales relativamente menor y, en general, se concentran en medicamentos compuestos por un único principio activo”*²². Asimismo, predomina en las empresas locales una fuerte participación de principios activos importados en la producción de medicamentos.

El grupo de laboratorios nacionales de mayor tamaño tendió a desarrollar alianzas con los laboratorios extranjeros, como ya se ha mencionado. Con respecto a los de menor tamaño, beneficiados por la sanción de la ley de prescripción de medicamentos por su nombre genérico, basaron sus estrategias en competir por precios, y lograron crecer tanto en el mercado local como regional. Finalmente, existe un grupo minoritario de laboratorios estatales que presentan una reducida presencia en el mercado, vinculado fundamentalmente a la poca atención que han recibido en las últimas décadas (Fernández Bugna y Porta, 2013).

Con respecto al eslabón formado por la distribución de medicamentos, en ella participan distintas empresas: las droguerías, encargadas de la venta mayorista; las gerenciadoras o mandatarias, las cuales gestionan contratos por orden y cuenta de diversos laboratorios y entidades profesionales; y las distribuidoras, cuyos puntos de venta son los canales minoristas (CEP, 2008). Es menester resaltar que desde los noventa las droguerías disminuyeron su participación en la cadena de valor, debido especialmente a un fortalecimiento de las distribuidoras de mayor tamaño (BDO Becher y Asoc., 2008).

²² BDO Becher y Asoc. (2008): “Laboratorios e industria farmacéutica”. Reporte sectorial. Pág. 12.

En tercer lugar se encuentra el eslabón correspondiente a la comercialización, donde el acceso a los medicamentos se realiza fundamentalmente a través de las farmacias. En los últimos años las farmacia se vieron afectadas a través de una reducción en el margen de rentabilidad, fundamentalmente es producto de que los descuentos que reciben los beneficiarios de obras sociales y prepagas, recaen en mayor medida sobre las farmacias (BDO Becher y Asoc., 2013). Otra forma de comercialización es a través de las instituciones de salud, especialmente cuando el medicamento en cuestión forma parte de algún programa público.

Una dimensión de gran importancia en el sector corresponde a la regulación, donde los actores correspondientes son las cámaras, encargadas de representar los intereses de los laboratorios; y el Estado, brindando tanto el marco institucional, como los mecanismos de gestión y control.

Entre las cámaras se encuentran: la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe), la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA), la Cooperativa de Laboratorios Argentinos (COOPERALA), la Cámara Argentina de Productores de Medicamentos Genéricos y de Uso Hospitalario (CAPGEN), la Cámara Argentina de Medicamentos de Venta Libre (CAPEMVeL). A su vez, es llamativo destacar que en la última década la influencia de las cámaras se ha reducido, ocasionado por laboratorios más dinámicos que requerían una mayor flexibilidad para establecer acuerdos y alianzas (BDO Becher y Asoc., 2008).

Retomando el rol del Estado, como definen Fernández Bugna y Porta (2013): *“las políticas estatales definen el grado de alcance de las patentes, los procedimientos para lanzar nuevos productos al mercado, los requisitos para genéricos y/o similares, los controles de calidad, la forma de venta y el esquema de seguridad social. En este sentido, se destaca el rol de la ANMAT como principal agente de control de calidad de los medicamentos comercializados en el territorio nacional”*²³. Sin embargo, el Estado

²³ Fernández Bugna, C. & Porta, F. (2013). “La industria farmacéutica en la Argentina”. En Stumpo, G. & Rivas, D. La industria argentina frente a los nuevos desafíos y oportunidades del siglo XXI. CEPAL. 1ª Edición. Pág. 137.

también funciona como uno de los principales consumidores de medicamentos, en referencia al cuidado de la salud de la población.

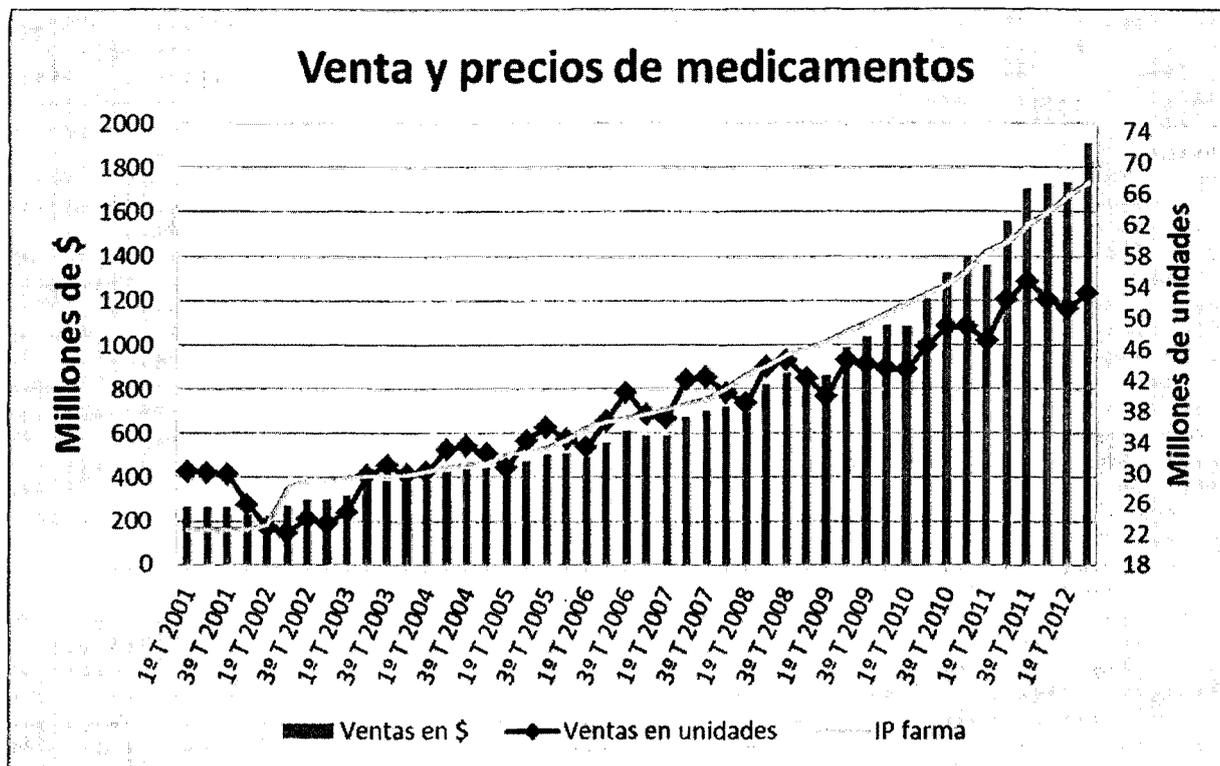
Por otro lado, una dimensión recae sobre los mecanismos de financiación, como ser provisión pública (por ejemplo por el Plan Remediar), mandatarias, seguros de salud, mutuales, planes asistenciales, y demás. En especial, los seguros de salud corresponden a obras sociales y empresas de medicina prepaga, cuya función consiste en financiarles a sus beneficiarios los gastos relacionados al cuidado de la salud.

Por último, es menester recalcar como se adecuan tanto los médicos como los farmacéuticos ante este contexto. En la práctica, como el médico dispone mayor información y conocimiento, el paciente le delega la toma de decisiones. Sin embargo, existe una problemática con respecto a los intereses tanto del paciente, como del médico, ya que dichos profesionales se encuentran expuestos a distintas estrategias publicitarias y comerciales por parte de los grandes laboratorios. Por otro lado, debido a la ley 25.649, se encuentra habilitado a sustituir la marca comercial recetada por el médico por otra (siempre correspondiendo al mismo principio activo), según lo desee el paciente (BDO Becher y Asoc., 2013). A pesar de ello, la probabilidad de que el paciente sustituya la marca comercial prescrita por el médico es baja (Godoy Garraza y Ventura, 2007).

Con respecto a la evolución de las ventas, como se mencionó en la sección anterior, los resultados pueden ser muy distintos dependiendo de la unidad de medida que se utilice, variando si se analiza en unidades físicas o monetarias.

En el Gráfico 6, retomando la metodología utilizada para analizar la década de 1990, se refleja la evolución de las ventas trimestrales en el lapso 1er cuatrimestre 2001 – 1er cuatrimestre 2012, como así también se proyecta en el gráfico el índice de precios correspondiente a atención médica y gastos para la salud:

Gráfico 6: Evolución de las ventas y los precios de medicamentos 2001-2012



Fuente: Elaboración propia en base a Panorama Sectorial

Como se puede distinguir en el gráfico, en la crisis del 2001 se aprecia una fuerte caída tanto en unidades como en millones de pesos, la cual se ve acentuada por los elevados niveles de desempleo, y los aumentos en los índices de pobreza e indigencia.

A partir del 2003, hasta el 3er trimestre del 2009, apreciamos que ambos indicadores crecen (cíclicamente ya que estamos analizando por trimestre), como respuesta a la salida de la crisis y el proceso de recuperación económica, vinculado a un aprovechamiento de capacidad ociosa observado en distintos sectores industriales (Kosacoff, 2008).

Sin embargo, a partir del 3er trimestre de 2009 ambos indicadores se comportan de manera disímil. Por un lado se observa un gran crecimiento de las ventas en unidades monetarias, a una tasa del 100% en el lapso 2009-2012. Por otro lado, y análogamente con lo sucedido en la convertibilidad, se distingue que el indicador correspondiente a las

ventas en unidades físicas no sigue la misma dinámica, donde si bien crece, lo hace al 28%.

En vista de lo sucedido en la década de 1990, esta disyuntiva entre la evolución de las ventas en \$ y unidades también asemeja ser explicada por un crecimiento el índice de precios de los medicamentos, donde en el lapso 2009 – 2012 creció un 40%, produciendo que las altas tasas de crecimiento de las ventas en \$ estén sustancialmente explicadas por incrementos en los precios.

Desde otro punto de vista, en base a los informes de la industria farmacéutica realizados por el INDEC, se construye la siguiente tabla:

Tabla 7: Facturación y composición (en millones de pesos)

| Año | Total | Mercado interno | Exportación | Reventa de importados | Mercado interno | Exportación | Reventa de importados |
|------|-------|-----------------|-------------|-----------------------|-----------------|-------------|-----------------------|
| 2001 | 3013 | 2136 | 188 | 690 | 70,87% | 6,24% | 22,89% |
| 2002 | 3785 | 2399 | 554 | 833 | 63,37% | 14,63% | 22,00% |
| 2003 | 4757 | 3262 | 605 | 890 | 68,56% | 12,72% | 18,72% |
| 2004 | 5238 | 3230 | 682 | 1327 | 61,65% | 13,02% | 25,33% |
| 2005 | 5520 | 3727 | 496 | 1297 | 67,52% | 8,98% | 23,50% |
| 2006 | 6320 | 4298 | 642 | 1381 | 68,00% | 10,16% | 21,84% |
| 2007 | 7597 | 5039 | 852 | 1707 | 66,32% | 11,21% | 22,47% |
| 2008 | 9632 | 6322 | 891 | 2419 | 65,64% | 9,25% | 25,12% |
| 2009 | 11673 | 7661 | 1017 | 2995 | 65,63% | 8,71% | 25,66% |
| 2010 | 14200 | 9574 | 1082 | 3544 | 67,42% | 7,62% | 24,96% |
| 2011 | 17901 | 12506 | 1184 | 4211 | 69,86% | 6,62% | 23,52% |
| 2012 | 22759 | 15956 | 1992 | 4811 | 70,11% | 8,75% | 21,14% |

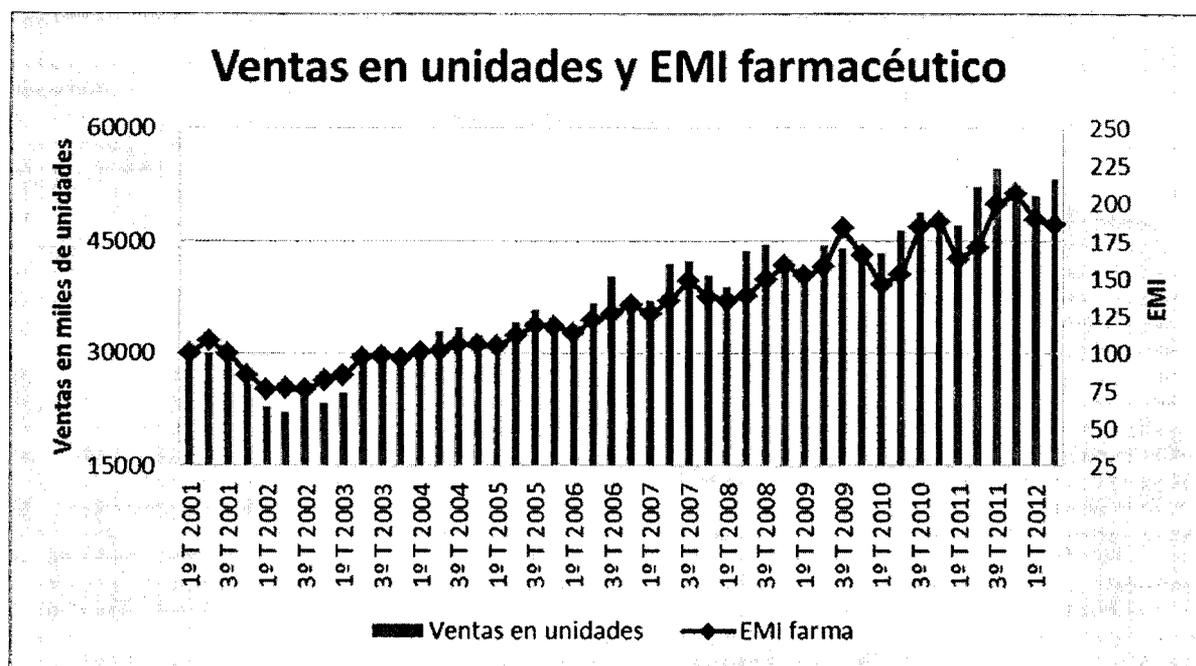
Fuente: Elaboración propia en base a INDEC

A partir de ella se pueden resaltar distintas cuestiones. La primera corresponde a la rotunda participación del mercado interno en la facturación, donde dicha facturación en el periodo de 2009-2012 crece un 108%, y lo más interesante es que desde el 2001 mantiene su participación cercana al 70% del total. En segundo lugar, se aprecia un incremento en la participación de la facturación correspondiente a la exportación de productos farmacéuticos, pasando de un 6,24% a un 8,75%, en línea con la mayor intervención de los laboratorios locales en el mercado regional. Sin embargo, la reventa de medicamentos sigue manteniendo una participación importante en la facturación total (21%), vinculado fundamentalmente a las estrategias comentadas de los laboratorios extranjeros.

A continuación examinaremos como evolucionaron las ventas de medicamentos en la Argentina de la última década comparado con el estimador mensual de actividad (EMI) de la industria farmacéutica, como proxy del nivel de actividad del sector,

Resulta interesante apreciar cómo evolucionó el EMI de productos farmacéuticos y examinar cómo se relaciona con las ventas en unidades de medicamentos:

Gráfico 7: EMI Productos farmacéutico y ventas en unidades



Fuente: Elaboración propia en base a Panorama Sectorial e INDEC

En primer lugar se destaca el crecimiento desde el 2002 del EMI farmacéutico, en correspondencia con un mejor desempeño de la industria farmacéutica desde la crisis del 2001. Sin embargo, desde el 2009 se acentúa el comportamiento cíclico de la serie. Si bien ambos indicadores no son exactos, se vislumbra que ambas variables presentan tendencias parcialmente similares en el tiempo. Donde al estimar dicha relación mediante el método de los Mínimos Cuadrados Ordinarios (MCO) encontramos:

Tabla 8: Regresión de las unidades vendidas con respecto al EMI

| Source | SS | df | MS | | | |
|----------|------------|----|------------|-----------------|--------|--|
| Model | 3.3731e+09 | 1 | 3.3731e+09 | Number of obs = | 46 | |
| Residual | 218555318 | 44 | 4967166.32 | F(1, 44) = | 679.07 | |
| Total | 3.5916e+09 | 45 | 79813490.3 | Prob > F = | 0.0000 | |
| | | | | R-squared = | 0.9391 | |
| | | | | Adj R-squared = | 0.9378 | |
| | | | | Root MSE = | 2228.7 | |

| ventas_u | Coef. | Std. Err. | t | P> t | [95% Conf. Interval] | |
|----------|----------|-----------|-------|-------|----------------------|----------|
| emif | 261.3251 | 10.02822 | 26.06 | 0.000 | 241.1145 | 281.5356 |
| _cons | 6578.501 | 1240.182 | 5.30 | 0.000 | 4079.078 | 9077.923 |

Fuente: Elaboración propia en base a INDEC y Panorama Sectorial.

La Tabla 8 corresponde a la estimación de las ventas en miles de unidades en función del EMI farmacéutico. Los resultados arrojados por el software STATA implican que casi un 94% de la variable dependiente (ventas en miles de unidades) se encuentra explicada por el EMI farmacéutico, siendo estadísticamente significativa. A su vez, la estimación indica que ante un aumento de un 1% en la variable independiente (EMI farmacéutico), implica un aumento positivo de más de 260 mil unidades de medicamentos.

Analizar los niveles de concentración en la industria farmacéutica no es una tarea sencilla, y por lo tanto se requiere tener presente una serie de consideraciones. Como se resalta en el informe sectorial BDO Becher y Asoc. (2013): “[...] debido al elevado grado de diferenciación de producto y escasa posibilidad de sustitución, el porcentaje de participación de cada empresa sobre las ventas totales del sector no es un buen indicador de la distribución del mercado y del poder de sus jugadores, ya que no permite observar el peso relativo de cada compañía por tipo de producto o subcategoría. En efecto, al distinguir los productos por grupo anatómico o clase terapéutica, los indicadores de niveles de concentración resultan muy superiores, encontrándose en más de un caso, situaciones de monopolio u oligopolio”²⁴.

²⁴ BDO Becher y Asoc. (2013): “Laboratorios e industria farmacéutica”. Reporte sectorial. Pág. 14.

Por lo tanto, cuando se examina el grado de concentración de la industria farmacéutica argentina, los resultados van a depender de la variable que se analice. Es decir, distintos serán los resultados si se considera la concentración según tipo de mercado, según grupos anatómicos o según la participación de los laboratorios en la facturación total.

Comenzamos observando el nivel de participación en la facturación total dependiendo si el mercado es Ético (venta bajo receta) u OTC (mercado popular o libre de receta).

Tabla 9: Concentración según mercado OTC o Ético

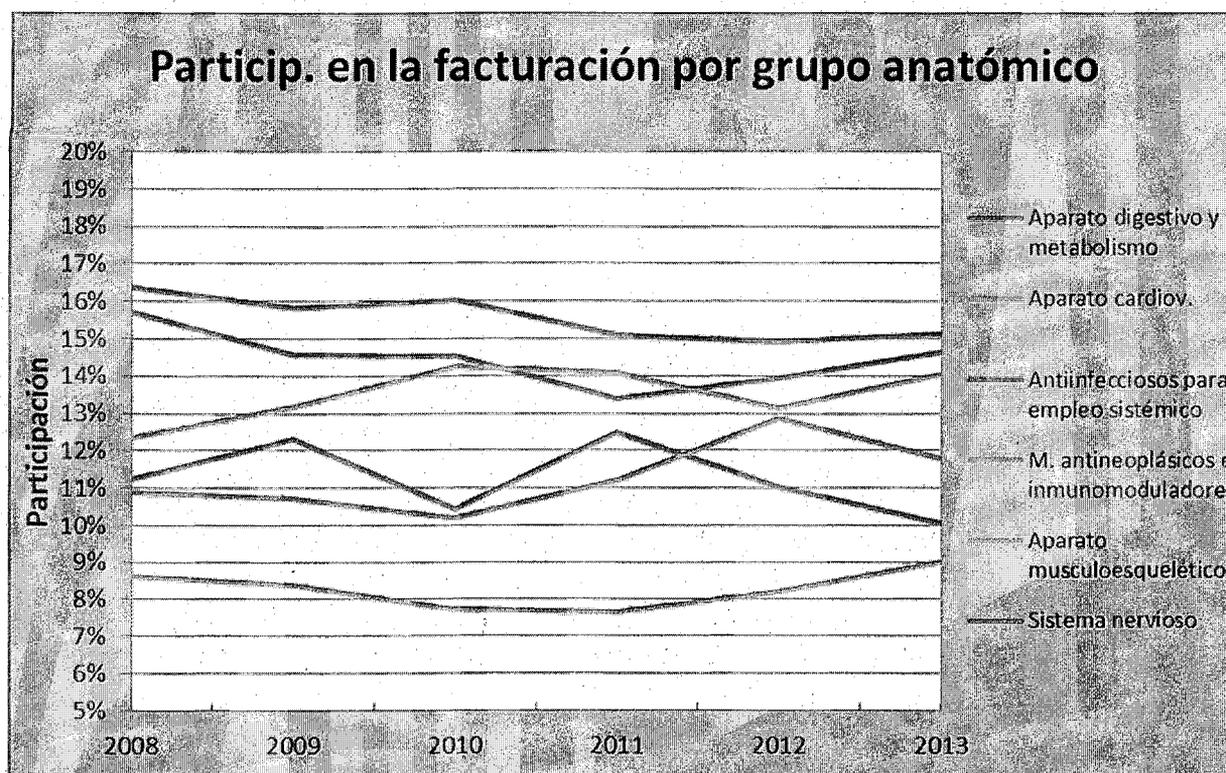
| Año | 5 firmas (CR5) | 10 firmas (CR10) | 20 firmas (CR20) | 5 firmas (CR5) | 10 firmas (CR10) | 20 firmas (CR20) |
|------|-------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 2007 | 45,57% | 58,23% | 75,79% | 25,86% | 42,47% | 66,80% |
| 2008 | 42,95% | 57,77% | 73,65% | 26,51% | 43,09% | 67,82% |
| 2009 | 41,64% | 55,39% | 72,56% | 27,23% | 45,63% | 67,63% |

Fuente: IEPS-AAPM(2009)

En primer lugar se destacan niveles mayores de concentración para el mercado libre de receta que para el ético (en los tres años). Sin embargo, dicha concentración se ve menormente ponderada a nivel total, debido a una menor participación del mercado OTC (cercana al 10% en los tres años según la consultora Abeceb).

En segundo lugar, el Gráfico 8 surge al examinar la concentración del mercado según los principales segmentos o grupos anatómicos del mercado:

Gráfico 8: Participación en la facturación total por grupo anatómico



Fuente: Elaboración propia en base a INDEC

Donde se distingue que la mayor participación corresponde al sistema nervioso en todo el periodo analizado, pese a que dicha participación disminuyó desde el 2008 un 1,3%. Sin embargo, es destacable el aumento de la participación del segmento Aparato cardiovascular, que entre 2008-2013 aumentó un 1,7%. Resulta interesante comentar que el segmento Antiinfecciosos para empleo sistémico fue el más volátil de todos. Además, si bien no se presenta en el gráfico por cuestiones de escala, el resto de los grupos anatómicos (Sangre y órganos hematopoyéticos, Dermatológicos, Aparato génitourinario y hormonas sexuales, Hormonas para empleo sistémico, excluyendo hormonas sexuales, Medicamentos antiparasitarios, insecticidas y repelentes, Órganos de los sentidos y Varios) variaron su participación en conjunto entre el 25% y el 27% en el mencionado periodo.

En tercer lugar, si bien no resulta el mejor indicador correspondiente a la concentración de la industria farmacéutico, debido a fundamentos ya mencionados, es interesante examinar la evolución de distintos índices de concentración según la participación de los laboratorios en la facturación total. En base a datos de la consultora Panorama Sectorial, donde se distingue la participación de los primeros 20 laboratorios del total en el lapso 2001-2012, los índices de concentración resultan ser los siguientes:

Tabla10: Índices de concentración 2003-2012

| | | | |
|------|-------|-------|-------|
| 2001 | 21,3% | 40,8% | 62,3% |
| 2002 | 21,1% | 39,7% | 60,3% |
| 2004 | 20,7% | 40,3% | 60,6% |
| 2005 | 20,0% | 40,6% | 61,4% |
| 2006 | 20,5% | 40,6% | 61,2% |
| 2007 | 22,1% | 41,8% | 62,4% |
| 2008 | 22,5% | 42,1% | 62,7% |
| 2009 | 22,9% | 42,5% | 63,4% |
| 2010 | 22,5% | 42,8% | 63,9% |
| 2011 | 23,0% | 43,6% | 67,2% |
| 2012 | 23,0% | 43,9% | 67,4% |

Fuente: Elaboración propia en base a Panorama Sectorial

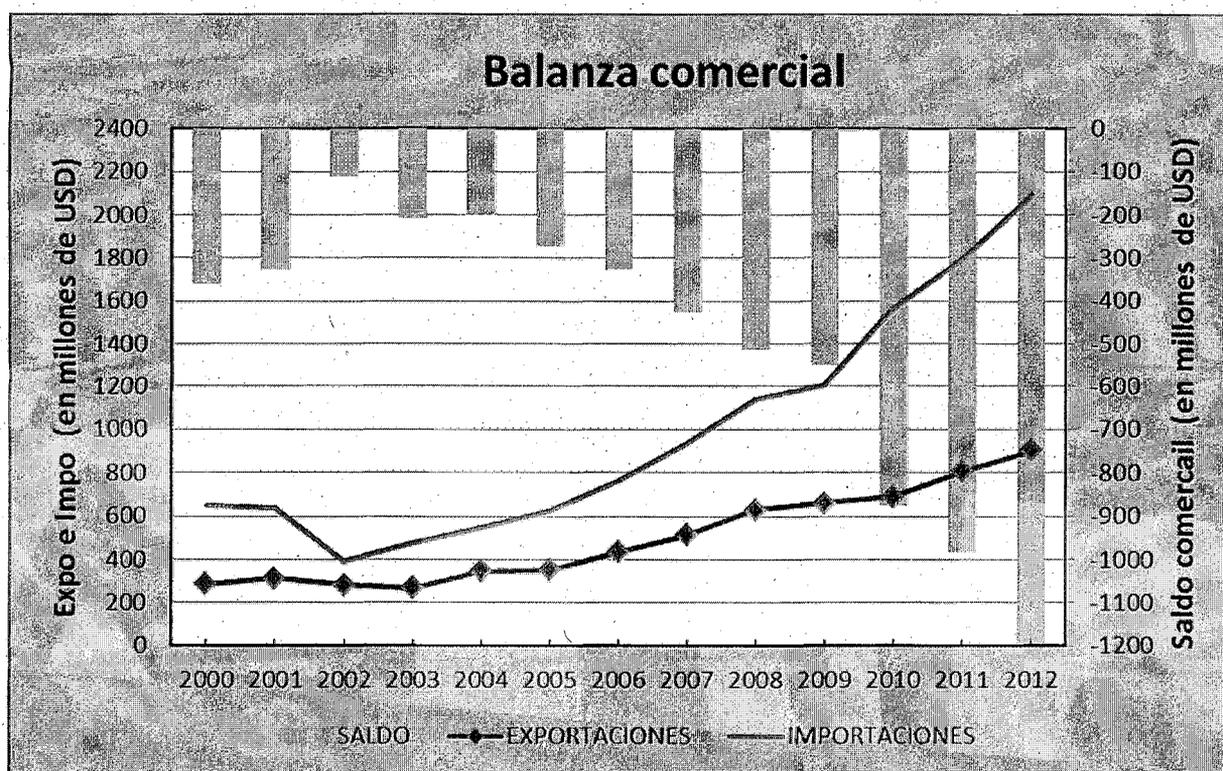
Lo que se puede distinguir en base a la Tabla 10 es un paulatino crecimiento de la totalidad de índices, lo cual implica una tendencia hacia la concentración del mercado. Con respecto al CR4, que representa la participación de las primeras 4 firmas, alteró sus valores entre un 20% y 23%. Con respecto a los índices que acumulan la participación de las primeras diez (CR10) y 20 (CR20) firmas, ambos también se incrementaron en dicho periodo, alcanzado en los dos casos su máximo valor en 2012.

iii) Comercio regional e internacional

Como fue distinguido en la sección anterior, la industria farmacéutica en la Argentina se concentra primordialmente en la producción de medicamentos, debido a que la mayor parte de los insumos se importa.

En primer lugar, examinaremos la balanza comercial en el lapso 2000 – 2012:

Gráfico 9: Balanza comercial

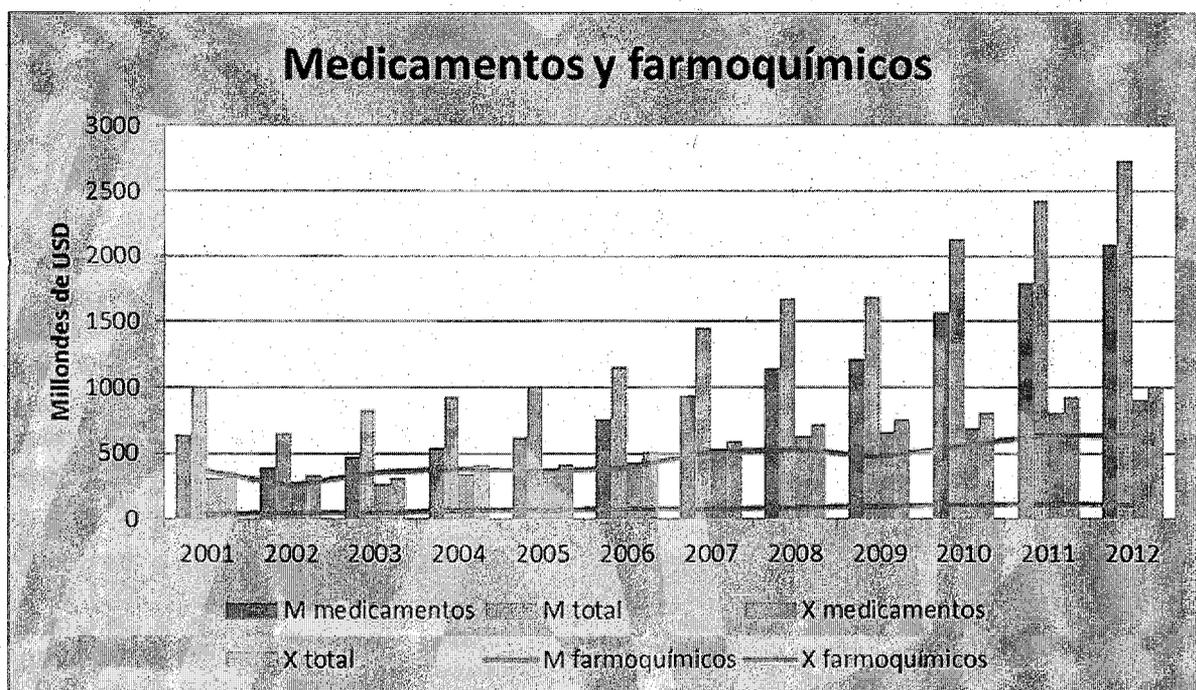


Fuente: Elaboración propia en base a CILFA

Como puede apreciarse en el gráfico, los saldos comerciales son estructuralmente deficitarios. Si bien desde el 2003, en respuesta a la crisis económica las exportaciones de productos farmacéuticos crecieron sistemáticamente, registrando un aumento del 238% en la década 2003-2012, las importaciones crecieron a un ritmo considerablemente mayor (340% para el mismo periodo), ampliando la brecha entre las mismas.

A su vez, también se puede observar como evolucionaron tanto el comercio de medicamentos como de farmoquímicos (siendo X exportaciones y M importaciones):

Gráfico 10: Exportaciones e Importaciones de medicamentos y farmoquímicos



Fuente: Elaboración propia en base a COMTRADE

En el Gráfico 10 sobresale el gran crecimiento de las importaciones de medicamentos (340% en la década 2003-2012), y su correspondiente efecto en el saldo comercial. Además, a pesar de observarse una menor participación de la importación de farmoquímicos en el total, sobresaliendo en el 2003 con el 42% del total de las importaciones y disminuyendo en el 2012 al 23%. Este cambio en el perfil importador se origina en las estrategias de los laboratorios multinacionales, los cuales abastecen el mercado interno a través de la importación de productos finales desde su casa matriz u otras filiales, como fue mencionado en la sección anterior. Es interesante destacar que la importación de farmoquímicos sigue siendo un factor importante que influye en el carácter deficitario de la balanza comercial de la industria farmacéutica.

A su vez, el crecimiento en las exportaciones del periodo analizado se encuentra vinculado a dos cuestiones fundamentales. La primera corresponde a la estrategia de un grupo de laboratorios internacionales que han comerciado con sus filiales como ejes de la región. Y la segunda hace referencia a los laboratorios nacionales de menor envergadura, que beneficiados por el nuevo marco regulatorio, han logrado participar activamente en las exportaciones del sector, principalmente en mercados regionales.

Con respecto a los laboratorios de mayor tamaño relativo, sus exportaciones en general se han estancado o han aumentado levemente (CEP, 2008). Esta última cuestión puede ser apreciada en la Tabla 4, correspondiente a la facturación de dicho sector dependiendo si se orientaba al mercado interno, reventa de productos importados, o exportaciones. En ella se observaba que la mayor parte de la facturación correspondía al mercado interno (70%), evidenciando la menor participación de las exportaciones de productos farmacéuticos.

De la misma forma en que se analizó en la sección anterior, correspondiente a examinar el origen de las importaciones y el destino de las exportaciones, se construye la siguiente tabla ajustada a los años 2003 y 2012:

Tabla 11: Destino y origen de las exportaciones e importaciones 2003 – 2012

Importaciones 2003

| País | Participación |
|-------------|---------------|
| EEUU | 15,34% |
| Brasil | 13,57% |
| Alemania | 12,62% |
| Suiza | 8,49% |
| Reino Unido | 7,75% |
| Francia | 7,71% |
| Italia | 5,51% |

Importaciones 2012

| País | Participación |
|----------|---------------|
| Alemania | 18,09% |
| EEUU | 16,23% |
| Suiza | 8,65% |
| Francia | 7,15% |
| Italia | 6,81% |
| Brasil | 6,67% |
| Irlanda | 6,59% |

Exportaciones 2003

| País | Participación |
|-----------|---------------|
| Brasil | 22,23% |
| Chile | 10,34% |
| Uruguay | 8,83% |
| México | 7,02% |
| Venezuela | 6,50% |
| Colombia | 5,94% |
| Perú | 5,06% |

Exportaciones 2012

| País | Participación |
|--------------|---------------|
| Brasil | 17,04% |
| Uruguay | 14,17% |
| Venezuela | 8,83% |
| Chile | 6,48% |
| Paraguay | 4,46% |
| México | 4,21% |
| Países Bajos | 4,05% |

Fuente: Elaboración propia en base a CILFA

De esta forma, tal como se observa en la Tabla 11, el mercado regional ha sido el principal destino de las exportaciones de los productos farmacéuticos, tanto en el año 2003 como en el 2012. Se destaca la mayor participación de Uruguay, y el mantenimiento de Brasil como principal país destinatario.

En el caso de las importaciones, si bien los orígenes principales siguen siendo los mismos (Alemania, EEUU y Suiza), es interesante resaltar la disminución de la importación de productos farmacéuticos brasileros en el periodo de análisis. Sin

embargo, un factor que no se observa en dicha tabla es precisamente la importación de farmoquímicos, los cuales al 2008 provenían fundamentalmente de China (27%), de Alemania (15%), y de India (14%) (CEP, 2008).

El mercado de medicamentos es sumamente imperfecto registrándose una gran dispersión de precios entre oferentes de un mismo medicamento. Sin embargo, los precios no solo dependen de sus costos de producción, ya que su participación en el precio final suele estar bastante acotada. Tampoco es considerablemente mayor la participación de los costos de investigación, que suelen ser elevados para ciertos medicamentos, pero que concluyen siendo muy inferiores para la mayoría de las nuevas aplicaciones farmacéuticas. Por lo tanto, los precios finales de los medicamentos se encuentran formados por su precio de fábrica y los márgenes de comercialización, que incluyen la operación de los intermediarios, tal como se comentó en la sección anterior (Tobar, 2002).

Tabla12: Formación de precios

| | |
|------------------------------|--------|
| Salida de laboratorio | 100,00 |
| Mayorista (mark up 16%) | 116,00 |
| Farmacia s/IVA (mark up 25%) | 145,00 |
| Farmacia c/IVA - PVP (21%) | 175,50 |

Fuente: (BDO Becher y Asoc., 2012) en base a BMI

En base a la Tabla 12, que analiza los márgenes de comercialización en cada etapa, se desprende que existe un incremento del 75,5% del precio de los medicamentos, desde que parte del laboratorio y arriba al consumidor.

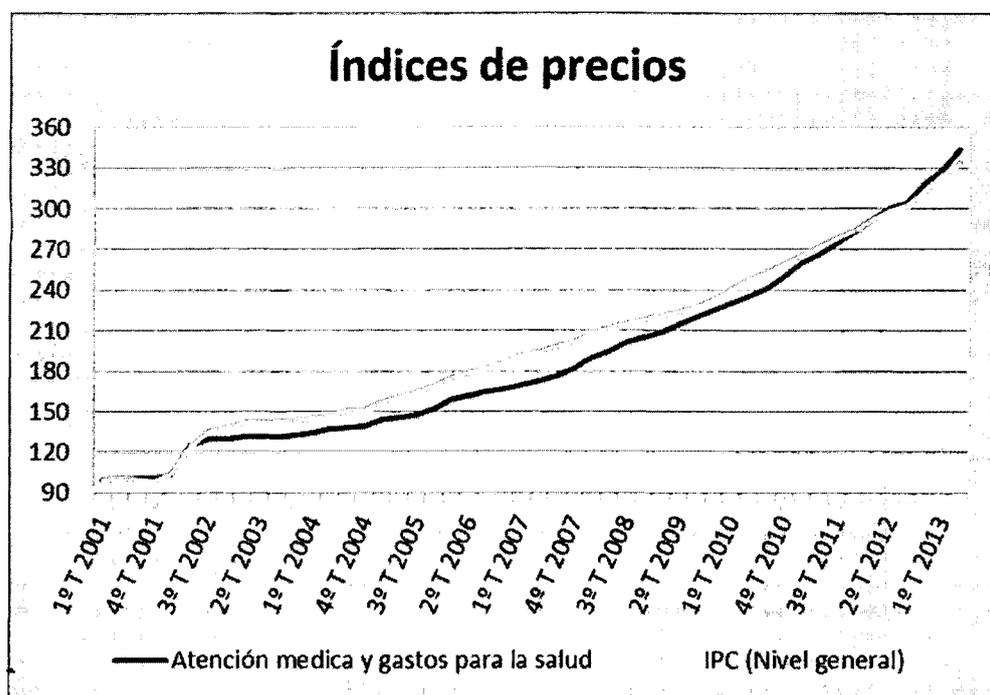
Asimismo, lejos de comportarse como un escenario de competencia perfecta, el sector farmacéutico opera bajo condiciones de información asimétrica inherentes a él, lo cual implica cierta debilidad relativa de los consumidores con respecto a los oferentes, y la capacidad de ellos de incidir en el precio.

De esta manera, pueden distinguirse tres cuestiones que influyen en la formación de los precios. La primera se relaciona con el comportamiento de los pacientes, ya que carecen de la capacidad de identificar medicamentos sustitutos, ya sea porque no dispone de la información o de la capacidad técnica para comprenderla. Como se resalta en el informe sectorial BDO Becher y Asoc. (2008): *“En términos económicos, la elasticidad cruzada de la demanda de una determinada droga o principio activo respecto a un potencial sustituto, es relativamente baja. Ante una disminución en el precio de un bien sustituto o incluso la aparición de un producto de similares características farmacológicas pero más barato, ceteris paribus, el paciente no ajustará su pauta de consumo, puesto que depende de un tercero que lo asesore y autorice para hacerlo”*²⁵. La segunda cuestión corresponde a la estrategia de los laboratorios en poder diferenciar sus productos, relacionado con la generación de lealtad a la marca y la maximización de beneficios. En tercer lugar, tal como se destacó en la Sección 2.1, a lo largo de la cadena productiva intervienen distintos actores (además de los laboratorios), tales como las distribuidoras, droguerías, prepagas, médicos y demás, los cuales contemplan en sus decisiones los incentivos que surgen de su interacción con la oferta y la demanda (BDO Becher y Asoc., 2008).

Por otra parte, resulta interesante analizar como evolucionaron los precios de los medicamentos. Si bien previo al 2007 el INDEC informaba sobre el índice de precios de productos medicinales, desde el 2008 la máxima apertura posible brindada corresponde a “Atención médica y gastos para la salud”, y por lo tanto resulta ser el indicador más utilizado en referencia a los precios de los medicamentos, a pesar de no reflejar exclusivamente la evolución de los mismos.

²⁵ BDO Becher y Asoc. (2008): “Laboratorios e industria farmacéutica”. Reporte sectorial. Pág. 28.

Gráfico 11: Evolución de precios 2001 – 2012



Fuente: Elaboración propia en base a INDEC

A partir del Gráfico 11 se refleja que desde el 2001, el crecimiento del índice correspondiente al nivel general fue superior al de salud, en línea con la efectividad de la ley de prescripción de medicamentos por su nombre genérico, y su efecto en los precios de los mismos. Sin embargo, también se puede apreciar que dicho comportamiento se mantuvo hasta el 2012, cuando se empieza a dar un crecimiento del índice de Atención médica y gastos para la salud por encima del Nivel general, donde en el lapso entre los segundos trimestre de 2012 y 2013, el índice referente a la salud aumentó casi un 3% más que el nivel general.

Sin embargo, en base al interés de analizar también la evolución de los precios de los medicamentos, se construye una canasta de medicamentos que incorpora los 100 productos farmacéuticos más consumidos en Julio de 2001, y se confecciona un índice de precios del tipo Laspeyres en tres periodos: Dic2001-Dic2005-Jul2013

Tabla 13: Comparación IPC con canasta de medicamentos

| | | |
|-----------|-------|-------|
| Dic. 2001 | 100,0 | 100,0 |
| Dic. 2005 | 154,7 | 169,5 |
| Jul. 2013 | 344,1 | 360,5 |

Fuente: Elaboración propia en base a INDEC, Kairos e IMS (2001)

Lo que se observa en base a la Tabla 13, es que el índice de precios del INDEC correspondiente a Atención médica y gastos para la salud, al incorporar también la evolución de los precios de otras aperturas (como ser Elementos para primeros auxilios, aparatos y accesorios terapéuticos, y demás), subestima la participación de los medicamentos.

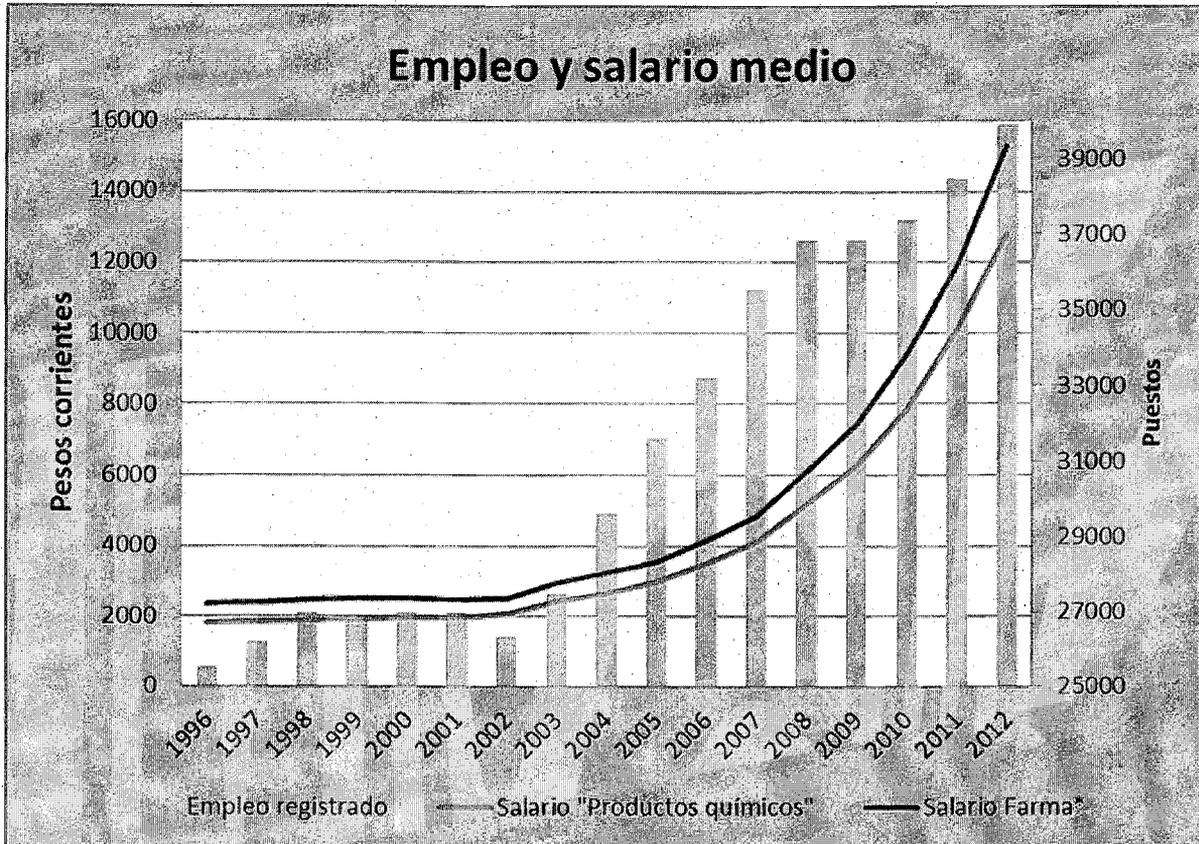
iv) Mercado de trabajo

Al analizar el nivel de empleo y los salarios medios en la industria farmacéutica, es menester distinguir que los comportamientos son disímiles incluso al interior de los laboratorios.

Con respecto a las calificaciones requeridas dentro del laboratorio, las mismas van a depender en función de las tareas desempeñadas en las distintas áreas. En el área de producción no se requieren altas calificaciones para desarrollar los trabajos, por lo que no se suele encontrarse profesionales. Sin embargo, en las áreas de control de calidad y desarrollo de productos, la calificación del personal crece exponencialmente, encontrando fundamentalmente químicos, biólogos y farmacéuticos (CEP, 2008).

Sin embargo, la remuneración promedio de la industria farmacéutica es relativamente elevada. Esto se observa cuando se analiza la rama “Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos” en comparación con una menor apertura, como ser la de “Productos químicos”:

Gráfico 12: Empleo y salario medio



Fuente: Elaboración propia en base a el Observatorio de Empleo y Dinámica Empresarial

Sistemáticamente se observa que son mayores los salarios correspondientes a la industria farmacéutica con respecto a la de productos químicos, apoyando la hipótesis de que la estructura ocupacional del sector se alinea hacia puestos que requieren un mayor nivel de calificación que el resto de las industrias.

Con respecto al empleo registrado de la industria farmacéutica, se observa un pronunciado decrecimiento en el 2002, producto de la crisis. Sin embargo, posteriormente se observa un sostenido crecimiento, alcanzando en el lapso 2002-2012 una tasa mayor del 50%. Este incremento del empleo registrado impulsó al mercado farmacéutico, cuestión distinguida cuando se analizó el crecimiento del EMI farmacéutico en esta última década.

Empero, la concentración de los puestos de trabajo depende en gran medida del tamaño de la empresa. Como detalla Tumini (2012): *“Las condiciones técnicas de producción de este sector no determinan una escala mínima de planta elevada; sin embargo, la presencia de barreras a la entrada que subsiste en los mercados afecta la posibilidad del ingreso de nuevas empresas de menor tamaño. Esas barreras determinan la existencia de un mercado segmentado: el de productos genéricos más fragmentado y con menor rentabilidad y el de productos con patentes de elevado costo y mayor rentabilidad. Esta segmentación, más las estrictas regulaciones en términos de eficiencia y calidad de la producción, alienta la concentración empresarial”*²⁶.

En el año 2009 las grandes empresas concentraban casi un 85% del empleo registrado, confirmando la teoría de la concentración empresarial. La remuneración media en las firmas de mayor tamaño es considerablemente mayor alcanzando salarios casi 3 veces mayor entre una grande y una microempresa (Fernández Bugna y Porta, 2013).

Por último, es interesante resaltar como impactan las innovaciones en el nivel de empleo. Siguiendo la literatura económica neoclásica, se esperaría que la aparición de innovaciones en la industria tendiera a reducir los niveles de empleo, ya que con los incrementos de productividad se reducirían la cantidad de trabajadores necesarios. Sin embargo, la evidencia empírica en la Argentina indica lo contrario. Las innovaciones tienen sobre el empleo un impacto positivo: las firmas más innovadoras alcanzan mayores tasas de crecimiento, y expanden en mayor medida su empleo respecto de las firmas no innovadoras (Tumini, 2012).

v) Innovación, I+D y patentes

La industria farmacéutica se destaca en Argentina por ser un sector intensivo en I+D, con un perfil más innovador que el resto de las industrias.

²⁶ Tumini, L. (2012). “El empleo de calidad en el sector farmacéutico argentino y su vínculo con la innovación y el comercio exterior”. Investigaciones sobre Protección Social y Relaciones Laborales Argentina 2012. Pág. 6.

Como se distingue de la encuesta ENIT 2005 (Encuesta Nacional sobre Innovación y Conducta Tecnológica), el sector presenta una dinámica innovadora diferente a la del promedio de la industria:

Tabla 14: Innovación en la industria farmacéutica

| | | |
|----------------------------|------|------|
| I+D Interna | 15,3 | 67,4 |
| I+D Externa | 1,3 | 2,6 |
| Total I+D | 16,7 | 70 |
| Maquinaria y Equipo | 64,4 | 18,7 |
| Hardware | 3,1 | 2,8 |
| Software | 2 | 2,5 |
| Contratación de Tecnología | 3,2 | 0,4 |
| Capacitación | 1,40 | 1,00 |
| Diseño Industrial | 6,30 | 2,30 |
| Consultoría | 3,00 | 2,50 |

Fuente: ENIT 2005

El dato sobresaliente de la Tabla 14 es el gasto en I+D total de la industria farmacéutica, alcanzando una participación del 70% en los gastos de innovación, muy superior al 16,7% del nivel general. Superioridad sostenida tanto para los gastos en I+D interna como externa. A su vez, en línea con el mayor gasto relativo en I+D, se aprecia un sesgo menor hacia la incorporación de maquinaria, lo que implica una mayor concentración los esfuerzos innovadores en el grueso del tejido industrial argentino (Fernández Bugna y Porta, 2013).

Los datos de la ENIT corroboran el perfil innovador de los laboratorios, lo cual se encuentra relacionado con las barreras de entrada a la producción farmacéutica, que implican un piso mínimo de control de la calidad y uso de tecnologías, que llevan a la posibilidad de encontrarse grandes diferencias entre empresas que operan en la frontera

tecnológica, comercializando productos en los países de mayor nivel de ingreso y las que operan para el mercado local (Tumini, 2012).

En lo que respecta a la industria farmacéutica, la principal innovación corresponde a la introducción de nuevos principios activos. Sin embargo, existen otros tipos de innovación, como ser nuevas formulaciones y asociaciones, la duplicación de productos ya comercializados, y otros. A su vez, el tipo de decisión de innovación va a depender de las capacidades tecnológicas y financieras desarrolladas a lo largo de la historia de la empresa. En Argentina, las empresas suelen basar su estrategia con respecto a nuevas formulaciones y asociaciones y en la duplicación de productos. Sin embargo, existen empresas que buscan innovar a través de la introducción de nuevos principios activos (Tumini, 2012).

En línea con el desarrollo de las estrategias innovadoras en Argentina, los resultados correspondientes a patentes obtenidas no son alentadores. Como detallan Porta y Fernández Bugna: *“En tanto las actividades de innovación se concentran en la formulación de medicamentos en base a principios, crecientemente importados ante el abandono de la producción de farmoquímicos y, por su parte, la I+D de los laboratorios extranjeros se realiza esencialmente en sus casas matrices, Argentina se ha consolidado como un productor de medicamentos sin patentes”*²⁷. Por su parte, los laboratorios multinacionales se sustentan de los desarrollos realizados por sus matrices y sus avances en Argentina se limitan a mejoras en las formulaciones.

Por lo tanto, luego de analizar tanto los esfuerzos innovadores, como la evolución de las patentes, se advierte que en Argentina a pesar de existir altos esfuerzos innovadores en la industria en comparación con el nivel general, las innovaciones obtenidas adquieren un bajo nivel de patentamiento.

²⁷ Fernández Bugna, C. & Porta, F. (2013). "La industria farmacéutica en la Argentina". En Stumpo, G. & Rivas, D. La industria argentina frente a los nuevos desafíos y oportunidades del siglo XXI. CEPAL. 1ª Edición. Pág. 146-147.

1.2.4 – Producción pública de medicamentos

Como ya desarrollamos en secciones anteriores, en el año 2008 se creó a través de una Resolución del Ministerio de Salud (286/08) el Programa Nacional para la Producción Pública de Medicamentos, Vacunas y Productos Médicos, con el objetivo de fomentar la producción estatal. Esta iniciativa se complementó en el año 2011 con la sanción de la Ley 26.688/11 y recién entró en pleno vigor al publicarse el Boletín Oficial en julio de 2014 un decreto de reglamentación que dispone que los laboratorios darán prioridad a la elaboración de medicamentos y vacunas esenciales para la población y las necesidades epidemiológicas del país, además de cumplir con las exigencias de “buenas prácticas de manufactura”, entre otros puntos²⁸

En la actualidad se estima que existen alrededor de 40 laboratorios públicos que se localizan en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en 12 provincias (Córdoba, San Luis, Buenos Aires, Santa Fe, Formosa, Misiones, La Pampa, Río Negro, Tucumán, Corrientes, Chaco y Mendoza) y seis farmacias de hospitales que producen más de 350 principios activos, pero no llegan al 10 % de los laboratorios públicos que cuentan con la habilitación de ANMAT. La participación relativa de la producción estatal en el conjunto de la producción farmacéutica argentina es del 15% en términos de su valor de producción. No hay duda, sin embargo, de que en términos distributivos tienen una incidencia positiva en la calidad de vida de la población argentina (BDO Becher y Asoc, 2008).

Los laboratorios públicos producen por lo general medicamentos esenciales, sueros antiofídicos y tuberculostáticos. No producen medicamentos de alto costo como los tumorales y los medicamentos para el tratamiento del HIV. Tampoco tienen incidencia en la fijación de precios del mercado farmacéutico ya que las grandes empresas que abastecen a la mayor parte del mercado establecen un piso para los precios de sus productos que son, en términos internacionales, altos. Los laboratorios públicos que

²⁸ <http://www.msal.gov.ar/prensa/index.php/noticias/noticias-de-la-semana/2127-reglamentan-la-ley-de-produccion-publica-de-medicamentos>

venden a los hospitales, basan sus precios de venta sobre tales precios ya que saben que éstos licitan sus compras (Bramuglia et al, 2012)

Los laboratorios de producción pública argentinos nacieron en diferentes épocas y lugares del país, por ello que presentan diferentes niveles de complejidad y potencialidades, ya que además han sido creados para resolver problemáticas de distintas localidades del ámbito nacional, provincial o municipal.

El sector de producción pública de medicamentos en Argentina nunca representó una amenaza para el sector privado, ya que éste último, sea de origen nacional o internacional ha liderado el mercado. Sin embargo, luego de la crisis sufrida en el país en el año 2001 la producción pública consiguió ganar espacio en la agenda del Estado Nacional²⁹.

En setiembre de 2007 se formó una Red Nacional de Laboratorios de Producción Pública de Medicamentos (RELAP), constituida por alrededor de 25 laboratorios públicos y en donde el INTI (Instituto Nacional de Tecnología Industrial) actuaba como soporte tecnológico en alrededor de 30 rubros como control de calidad, modernización tecnológica, actualización de procesos industriales, control de materias primas y análisis de costos, calibración de equipos, por mencionar algunos. Ese proyecto que, obviamente, contaba con el aval de los laboratorios públicos, tenía entre sus principales promotores a la Dirección Nacional de Programas y Proyectos Especiales de la entonces Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (SeCyT), el INTI y la Cátedra Libre de Salud y Derechos Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Este programa tuvo un despegue prometedor a mediados de 2008 en donde ante una solicitud del Ministerio de Salud de la Nación para el programa Remediar, cuatro laboratorios públicos (LIF de Santa Fe, LEM de Rosario, Laboratorios Puntanos de San Luis y Laformed de Formosa) produjeron 40 millones de comprimidos en cinco especialidades medicinales diferentes, hecho que hablaba de la versatilidad y de la capacidad potencial de los mismos. Sin embargo, fue desactivado de

²⁹ <http://www.oiapss.org/wp-content/uploads/2014/07/Art-Produccion-p%C3%BAblica-de-Medicamentos-Arg-Junio-2014-1-1.pdf>

hecho a mediados de 2009 por parte de otras autoridades del Ministerio de Salud de la Nación sin ninguna causa que lo justificara. Ante la desidia o desinterés por parte del Ministerio de Salud de la Nación de continuar con el programa, hoy es fundamental que los laboratorios de Producción Pública de Medicamentos, en la medida en que sus jurisdicciones los habiliten, se fortalezcan a través de intercambio de medicamentos entre provincias, o del abastecimiento a aquellas regiones en donde no hay laboratorios de producción pública (Isturiz, 2013)

Frente a la necesidad social del acceso a los medicamentos, abastecerse recurriendo a los laboratorios de producción pública tendría grandes ventajas (Isturiz, 2013).

- 1) Utilizar la capacidad instalada de esos 40 laboratorios que hay en el país y del INTI como soporte tecnológico.
- 2) Resolver el problema de los medicamentos “huérfanos”. Desde la óptica de los gobiernos existen algunos medicamentos que pueden ser considerados *estratégicos*, por tratarse de productos medicinales que revisten de tal importancia que podrían repercutir en la producción de salud, rol indelegable e inherente del Estado³⁰. Estos medicamentos estratégicos a su vez pueden ser divididos en dos grupos: *medicamentos críticos* y *medicamentos huérfanos*. La primera categoría son aquellos medicamentos estratégicos que presentan dificultades para garantizar su provisión pública (sea por falta de oferentes, discontinuidad de la oferta, variación de precios, etc.). Estos productos están generalmente relacionados con Programas Sanitarios asociados a una ley (tuberculosis, Salud Sexual y Reproductiva, Diabetes, Enfermedades de Transmisión Sexual) y cuya continuidad debe ser asegurada. La segunda categoría son aquellos que responden a patologías que si bien padecen millones de personas, representan baja rentabilidad para el sector farmacéutico (por ejemplo: Mal de Chagas). Por ello su disponibilidad es limitada y la investigación y desarrollo es mínima. La producción pública de medicamentos no es sólo una herramienta técnica para asegurar la disponibilidad de estos productos, sino además y fundamentalmente una concepción estratégica de política. Ello deriva de su alta

³⁰ Office of Development Studies. Bureau of Development Policy (BDP). United Nation Development Program (UNDP), Global Public Goods cooperation in 21st. century, 1999.

capacidad de incorporar innovación y agregar valor, generar empleo altamente capacitado e incluso aportar al funcionamiento de la economía local³¹.

- 3) Utilizar el conocimiento para hacer investigación y desarrollo a través de convenios con universidades y organismos de ciencia y tecnología, para hacer síntesis de principios activos, producción de proteínas de uso terapéutico por ingeniería genética, etc.
- 4) Hacer estudios de biodisponibilidad, bioequivalencia, farmacovigilancia. Centralizar las compras para obtener mejores precios en insumos y coordinación en la producción nacional sin que los laboratorios dejen de atender necesidades regionales.
- 5) Generar un instrumento para la negociación y para establecer precios testigo sobre la base de estructuras de costos y no de “mercado”.
- 6) Además, como los laboratorios públicos están radicados en 12 provincias y la CABA, el desarrollo de un proyecto nacional de producción pública de medicamentos implicaría potentes desarrollos regionales, entre otras virtudes.
- 7) Al ser un proyecto de carácter integral e interdisciplinario, obviamente, necesita del aporte de distintas ramas del conocimiento (medicina, química, ingenierías, biología, bioquímica, tecnología, etc.).

La producción pública de medicamentos no es sólo una herramienta técnica para asegurar la disponibilidad de estos productos, sino además y fundamentalmente una concepción estratégica de política. Ello deriva de su alta capacidad de incorporar innovación y agregar valor, generar empleo altamente capacitado e incluso aportar al funcionamiento de la economía local.

Sería de esperar que el Estado en su rol de productor de medicamentos complementase el fomento de la producción propiamente dicha con la creación de un sólido marco regulatorio que controle todas las etapas de la cadena que van desde la producción, pasando por la distribución hasta llegar al consumo, el fomento del uso racional de los

³¹ <http://www.oiapss.org/wp-content/uploads/2014/07/Art-Produccion-p%C3%BAblica-de-Medicamentos-Arg-Junio-2014-1-1.pdf>

productos y los posteriores controles post-venta de los medicamentos. Incurriendo además en la capacitación adecuada de los recursos humanos, en la integración de grupos de investigación y desarrollo, estableciendo incluso alianzas público-privadas y fomentando también cooperación entre países.

En conclusión, en las políticas públicas que lleven a los medicamentos como objetivo es imprescindible buscar el mayor equilibrio posible entre las áreas involucradas (económica, científica, técnica, industrial y sanitaria) y los objetivos a los cuales cada una de ellas tienden: maximizar el acceso a los medicamentos, asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos, minimizar los costos, promover el uso racional de los productos, salvaguardar empleos, promover la investigación y desarrollo, y asegurar una economía fuerte.

1.3– Conclusiones del capítulo

La importancia económica y financiera del mercado de medicamentos en el mundo es enorme: para el año 2012 se ubicó por sobre los USD 965.000 millones a valores facturados por los laboratorios. En varios países latinoamericanos, los gastos anuales en medicamentos equivalen a más de un 20% de todos los gastos en salud realizados por el sector público, por los agentes privados y por las familias. El consumo de medicamentos en el mundo crece a una tasa sostenida del 7 a 8% anual desde hace varios años y crece con mayor rapidez en los países desarrollados, y se concentra cada vez más en los sectores de mayor poder adquisitivo. Además, se observa un consumo que no se relaciona con necesidades sanitarias sino con las posibilidades económicas.

Si se observa lo que ocurre en el mundo, se da la paradoja que el 86 % de la población de países menos desarrollados (África, América Latina, Asia y Europa del Este) consume tan solo el 14 % de los medicamentos mientras que el restante 14 % de la población mundial (EEUU, Canadá, Europa Occidental y Japón) consumen el 86 % de la producción mundial (BDO, 2013)

En lo que respecta a nuestro país las cifras han venido creciendo a tasas significativas. Durante el 2013 alcanzó los USD 5000 millones lo que evidencia un crecimiento acumulado del 60% con respecto al año 2000. El análisis de la evolución de las ventas de este sector, con fuerte dependencia del sector externo, no puede omitir ciertos eventos de índole local que han transformado su producción y desempeño histórico. En efecto, el cambio de paradigma que trajo consigo la salida de la convertibilidad en el año 2002 (con una devaluación del 200%) y sus efectos sobre la estructura de producción industrial (que depende en gran parte de la importación de insumos y otros factores), como así también el proceso de depreciación gradual al cual estuvo sujeto el tipo de cambio en los últimos años son determinantes claves de esta evolución.

La relevancia de analizar el acceso a los medicamentos es debido a que se lo puede considerar un indicador socio sanitario de la población que expresa, en muchos casos, las posibilidades de recuperar el nivel de salud cuando éste se ha deteriorado. Es por ello que en la segunda sección de este capítulo se analizó para el caso argentino las posibilidades de acceso a estos bienes en la década de los noventa, en el periodo de devaluación de la moneda nacional y en el periodo post devaluación. En el primer y segundo periodo se observaron continuos incrementos de precios y disminuciones en las unidades de fármacos vendidas. En este contexto gran parte de la población vio limitadas sus posibilidades de acceso al cuidado de su salud retrayendo el consumo de estos bienes (Alomar et al, 2006)

Frente la crisis económica, política y social de fines de 2001 el Ministerio de Salud inicio una estrategia destinada a mejorar las condiciones de acceso, en especial de la población que se encontraba bajo la línea de pobreza. Dicha estrategia se basó en tres ejes principales: (i) uso de los medicamentos por su nombre genérico, (ii) la selectividad en la financiación de los medicamentos por los seguros de salud y, (iii) la provisión pública para aquellos que no cuenten con cobertura de seguro de salud ni recursos con que adquirirlos a través del Programa Remediar.

Las primeras dos estrategias estuvieron dirigidas mejorar las condiciones de acceso de la población con capacidad financiera y/o con un sistema de co-financiamiento de los medicamentos. El programa Remediar, sin embargo, está dirigido a la población con necesidades en medicamentos esenciales insatisfechas. Dicho programa funciona como un ente centralizado que compra en cantidad al sector privado. Si bien las condiciones para que se den las economías de escalas están dadas, esto implica una gran presión sobre las finanzas públicas en términos de nuevo endeudamiento.

La industria se estructura en torno a los laboratorios que son los que establecen los lineamientos en cuanto a precios, mecanismos de financiación y retribuciones a los diferentes actores de la extensa y compleja cadena de valor del sector. En Argentina, cerca del 60% de los laboratorios son de capitales nacionales y el 40% restante son de capitales extranjeros. Asimismo, predominan los laboratorios no innovadores, es decir, aquellos que comercializan productos del tipo genéricos o similar y no dedican recursos a I+D, copian fórmulas de patentes ya vencidas y/o producen medicamentos a partir de la adquisición de licencias.

Los laboratorios de producción pública de medicamentos (que son aproximadamente 40 distribuidos en el país) no son sólo una herramienta técnica para asegurar la disponibilidad de estos productos, sino además y fundamentalmente una concepción estratégica de política. Ello deriva de su alta capacidad de incorporar innovación y agregar valor, generar empleo altamente capacitado e incluso aportar al funcionamiento de la economía local. Además debería tender a optimizar la capacidad de constituirse proveedores de los programas sanitarios con miras a cubrir las necesidades del Estado en medicamentos.

CAPITULO II

FARMACOECONOMÍA Y BIOEQUIVALENCIA

Introducción

Farmacoeconomía es un término relativamente reciente que se refiere a la “aplicación de la teoría económica a farmacoterapia”. El concepto se originó en países industrializados, principalmente en Australia, hacia finales de los años 80 e inicios de los 90 y rápidamente lo adoptaron las grandes compañías farmacéuticas.

La evaluación económica de medicamentos empezó a difundirse en los años 90, siendo cada vez más los países que, junto a la evaluación clínica, recomiendan y exigen la económica para una mejor toma de decisiones. Dado que los recursos sanitarios son limitados, conviene gastarlos según la mejor relación coste – efecto de una opción frente a las demás.

Se puede definir la *evaluación económica* de un medicamento como la determinación de la relación coste – efecto de un tratamiento farmacológico y su comparación con otras opciones, con el fin de seleccionar aquella con la relación coste – efecto más favorable.

La industria farmacéutica tiene también cada vez mayor interés en hacer una evaluación continua porque tiene que investigar con eficiencia. Cada vez se investigan más fármacos con el consiguiente aumento del coste y disminución del tiempo de la patente. Por otra parte hay una política de contención del gasto sanitario que promueve el uso de genéricos y elabora listas más restringidas de medicamentos financiados públicamente.

Con frecuencia los productos farmacéuticos están afectados por diversos mecanismos políticos de toma de decisiones que no siguen en general el razonamiento de la eficiencia económica. Con una evaluación de proyecto se podría mejorar el proceso de toma de decisiones, ayudando a esclarecer los valores implícitos y las prioridades de diversas alternativas, forzando a los decisores a enfocar estos temas de forma objetiva y realista.

La *bioequivalencia* (OMS/OPS,1999) es la relación entre dos productos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad (tasa y grado de disponibilidad), por lo cual, después de administrados en la misma dosis, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. Por lo tanto, si hay bioequivalencia, dos productos farmacéuticos deben considerarse equivalentes terapéuticos.

El camino que debe transitar una nueva sustancia hasta convertirse en medicamento, es decir, hasta que pueda comercializarse es larga (unos 10 o 15 años), costosa y selectiva (uno de cada 10000 sustancias sintetizadas alcanzan la comercialización ya que deben pasar por numerosas evaluaciones tanto de los laboratorios que las producen como de las autoridades sanitarias).

Este proceso de desarrollo de un medicamento se divide en dos etapas. La etapa preclínica, en la que se identifica una droga o molécula relacionada con cierta patología, se desarrolla y se verifica su interacción con el sitio de interés donde se busca que actúe. La etapa clínica se divide en fases: Fase I (seguridad), Fase II (eficacia), Fase III (eficacia comparativa) y Fase IV (farmacovigilancia).

En Argentina, si bien se realizan estudios para las cuatro fases de análisis clínicos, la mayoría de los recursos de investigación y desarrollo se destinan a la Fase III, que se focaliza en ensayos sobre pacientes sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos. En esta etapa la regulación actual acepta para la evaluación de un medicamento el criterio de Bioequivalencia Promedio el cual sólo prueba la bioequivalencia en medias.

En la primera sección del presente capítulo se definirá el término farmacoeconomía y los fundamentos para la evaluación económica de medicamentos. Se realizará una descripción de los procesos metodológicos para el diseño de estudios farmacoeconómicos y una descripción de los diferentes tipos de evaluación. Finalmente se desarrollará la teoría de la toma de decisiones en evaluaciones económicas teniendo en cuenta la presencia de incertidumbre en los riesgos.

En la segunda sección se realizará en primer lugar un resumen de los principales conceptos y definiciones sobre bioequivalencia. Luego se desarrollará la metodología de cálculo de la bioequivalencia en promedio

2.1 – Fundamentos de la evaluación económica

Farmacoeconomía es un término relativamente reciente que se refiere a la “aplicación de la teoría económica a farmacoterapia”. El concepto se originó en países industrializados, principalmente en Australia, al final de los años 80 e inicios de los 90 y rápidamente lo adoptaron las grandes compañías farmacéuticas.

La mayoría de los estudios de farmacoeconomía realizados corresponden a tres objetivos:

- a) Evaluaciones económicas para determinar si se continúa con la búsqueda de un nuevo producto.
- b) Evaluaciones económicas para justificar el precio del producto, identificando elementos para la fijación de precios, como los costos de producción y las características del mercado.
- c) Estudios económicos para calcular el reembolso del producto.

Evaluación Económica es el análisis comparativo de los distintos cursos de acción en términos de los costos y los beneficios.

La necesidad de realizar una evaluación económica surge de la condición de administrar los recursos, que son escasos, frente a las necesidades, que son ilimitadas o por lo menos superiores a los recursos. Siempre y cuando los resultados de evaluar una tecnología en términos de seguridad, eficacia y efectividad sean positivos, la evaluación económica es un pilar fundamental de apoyo a la posterior toma de decisiones.

Si dispusiéramos de unos recursos ilimitados para todas las prestaciones sanitarias, no sería preciso realizar evaluaciones económicas. La confección de estudios técnicos de eficacia y efectividad sería suficiente. Este marco de limitación de recursos nos fuerza a elaborar una serie de elecciones, a priorizar entre usos alternativos. La limitación de recursos tiende a equipararse con escasez de dinero a asignar. Pero existen otros recursos (humanos, tiempo, espacio, equipo, destreza y conocimientos) que, igualmente, son limitados y que deberán tenerse en cuenta en todo proceso de elección.

El mercado de medicamentos, como parte sustantiva de los mercados de bienes y servicios del sector salud, impide un equilibrio óptimo de asignación de los recursos y maximización del bienestar si se lo deja librado a su propia dinámica interna. La estrecha interdependencia con los mercados de servicios asistenciales de salud complica la situación en la medida que cualquier distorsión de aquellos, se traslada al mercado farmacéutico.

Una característica fundamental de este mercado cuando se comercializa por marcas comerciales es que, quien consume no elige (paciente), quien elige no paga (el médico) y quien financia parcialmente (en el caso de que el paciente tenga cobertura médica) es un tercero.

Como consecuencia de ello existen intereses contrapuestos ya que: quien paga tendrá como objetivo minimizar sus costos; quien consume querrá lo mejor para sí sin tener a su alcance el conocimiento para decidirlo y quien decide se ve influenciado por la oferta, que, además de tener características concentradas, tratará de inducir a un mayor consumo.

Las variables que, en términos teóricos, determinan la cantidad demandada de medicamentos son:

- *El precio de mercado de los fármacos.* No es factible establecer el comportamiento esperado de la variable dependiente ante aumentos/disminuciones de precios. El mismo dependerá de la posibilidad de sustitución de los principios activos para una misma enfermedad y/o del grado de competencia en la oferta de un mismo fármaco.
- *El producto bruto interno per cápita.* Dado que esta variable es utilizada como indicador del poder adquisitivo de la población se espera que ante aumentos/disminuciones de la misma se registren aumentos/disminuciones en la cantidad demanda de medicamentos.
- *El nivel de cobertura médico sanitaria de la población.* Esta variable refleja el porcentaje de la población que tiene algún tipo de seguro contra los riesgos de enfermar. Tener cobertura médica implica que al demandar medicamentos no se enfrentarán los costos totales sino un porcentaje de ellos. Se espera que a medida que aumenta/disminuye el porcentaje de población con seguros aumente/disminuya el acceso a los medicamentos.

- Alguna variable que demuestre la *existencia o no de políticas de prevención de enfermedades*. El diseño de políticas de prevención en salud acordes a los perfiles epidemiológicos de las mismas pueden impactar positivamente en el status de salud generando una menor probabilidad de ocurrencia de ciertas enfermedades.

Razones para la evaluación económica de un programa o tratamiento

- a) La justificación fundamental de la evaluación económica es que los recursos son limitados en relación con sus aplicaciones beneficiosas potenciales. Por lo tanto, si se quiere maximizar el bienestar social es preciso tener en cuenta todos los efectos de aquellas decisiones que afecten directa o indirectamente a la asignación de recursos.
- b) Estrategia de desarrollo: La evaluación económica realizada en la fase de desarrollo del tratamiento o medicamento proporciona datos importantes sobre la probable eficiencia económica futura del programa. De esta forma la empresa puede ya tener en cuenta el valor económico del producto y su capacidad comercial.
- c) Ayudar a la empresa a desarrollar estrategias adecuadas de registro, precio, financiación pública que puedan argumentarse de manera sólida: Las autoridades sanitarias demandarán cada vez más de los nuevos medicamentos evidencias, no sólo de la eficacia y seguridad clínica, sino también de que los beneficios sociales globales de su utilización justifican el gasto adicional que suponen. La evaluación económica proporciona información relevante para una serie de decisiones relacionadas con el medicamento y puede influir sobre ellas: registro, selección de indicaciones y dosis apropiadas, duración del tratamiento, establecimiento del precio, financiación pública.
- d) Demostrar e indicar el valor añadido del medicamento a médicos y pacientes: El objetivo de la evaluación económica es también el de influir en las decisiones de los médicos. El análisis farmacoeconómico puede proporcionar al médico la información que le falta para seleccionar el tratamiento adecuado de forma racional y económica.

2.1.1 Diseño del estudio

Para llevar a cabo una evaluación económica eficiente es preciso elaborar una programación del estudio que permita alcanzar, con un adecuado nivel de confianza, los resultados pretendidos.

A continuación se detallan las condiciones necesarias para un buen diseño de estudio (Osteba, 1999).

a) *Definición y objetivo de la evaluación*: El paso inicial consiste en concretar el problema específico sobre el que se pretende experimentar.

La hipótesis sometida a comprobación o la cuestión planteada debe estar expresada con claridad y bien acotada. El investigador debe poder responder afirmativamente a la pregunta de si existe, dentro del Protocolo de investigación, una cuestión específica, acotada y bien identificada, a la que pretende responder.

b) *Audiencia objetivo*: El usuario natural de la evaluación económica es el responsable de la toma de decisiones; por ejemplo, los responsables de decidir sobre la puesta en marcha de un nuevo programa, o de fijar los precios de una intervención, o de autorizar una adquisición de nueva tecnología. Existe, además, una amplia variedad de usuarios secundarios que pueden ser usuarios finales de un estudio. Este concepto incluye a los profesionales sanitarios en todas sus clases, los pacientes, el público en general, las asociaciones profesionales, las asociaciones de consumidores, etc.

c) *Población objetivo*: Se debe especificar claramente el grupo de la población objetivo y/o subgrupos de pacientes desde el punto de vista clínico y económico. Se debería realizar una evaluación económica completa, con los datos que se dispone, de los subgrupos en los que se observa que tienen diferente efectividad, costes y/o preferencias.

d) *Horizonte temporal*: Se refiere al seguimiento del estudio, el cual debería extenderse lo bastante lejos en el tiempo para englobar los principales resultados clínicos y económicos. En muchos casos esto implicaría que los pacientes fueran seguidos durante toda su vida. Normalmente, el horizonte idóneo excederá el periodo de disponibilidad de los datos primarios, por lo que se necesitarán datos modelizados. Las

hipótesis de los modelos deberían ser explícitas, justificadas y verificadas a fondo mediante un análisis de sensibilidad.

e) *Selección de alternativas*: A la hora de evaluar una nueva tecnología sanitaria (en términos económicos), lo ideal sería poder comparar la nueva opción con todas las demás, pero, dado el amplio abanico de posibilidades, en la práctica suele ser imposible. Por ello, habrá que seleccionar entre las más utilizadas en la práctica clínica habitual, o si es posible entre las más eficientes. Además, cuando proceda, será necesario comparar con la opción “no hacer nada”.

2.1.2 Tipos de evaluaciones económicas

Si las diferencias en el resultado de las alternativas que se comparan son inexistentes o poco importantes, el análisis de minimización de costes es el adecuado. En otras circunstancias se utilizarán el Análisis Coste-Efectividad, Análisis Coste Utilidad o el Análisis Coste-Beneficio. Si deseamos hacer comparaciones más amplias, es preferible expresar los resultados en términos de coste-utilidad o coste beneficio.

El resumen de todos los efectos de un tratamiento o programa se basa en la división entre el input de recursos y en sus efectos positivos o negativos.

Tanto costos como beneficios se dividen en tres grupos:

Costos directos: Se definen como el consumo de recursos en forma de bienes y servicios. Incluye costos estrictamente médicos como drogas, gastos de hospitalización, consultas del médico, pruebas de laboratorio, etc. Pero también incluye gastos no médicos, como los que se refieren al entorno del paciente, relacionados con la enfermedad: transporte, alojamiento, vestuario especial, etc.

Costos indirectos: Se definen como los costos asociados a la pérdida de ingresos para la sociedad como consecuencia de la enfermedad, incapacidad o muerte prematura del paciente. También incluye los costos originados por el tiempo invertido por familiares en su dedicación al cuidado del paciente.

Costos intangibles: Son aquellos costos de difícil medición en que incurren los pacientes y sus familiares como consecuencias de la enfermedad. Se trata en general de costos que se sitúan en la esfera de los indicadores de la calidad de vida.

Los resultados del tratamiento se denominan consecuencias o beneficios. Se incluyen tanto los efectos que se pueden medir en términos monetarios como los cambios en el estado de salud del paciente desde un punto de vista subjetivo.

Su valoración debe hacerse comparando varias alternativas de tratamiento o también frente a la alternativa de no tratamiento.

Beneficios directos: Disminución del consumo de recursos.

Beneficios indirectos: Disminución de la pérdida de ingresos.

Beneficios intangibles: Disminución de las desventajas individuales o sociales asociadas a la terapia o a la enfermedad (mejora en la calidad de vida).

La identificación de los costes y de los beneficios proporciona la estructura necesaria para el análisis farmacoeconómico. Su valoración subsiguiente es una de las fases más difíciles en el procedimiento de análisis.

La dificultad más importante es la ausencia de precios de mercado para una gran mayoría de bienes y servicios suministrados en el campo de la asistencia sanitaria. Por regla general, sólo se dispone de los precios de algunos costos y beneficios de tipo directo. Para los costos y beneficios intangibles el problema de su valoración es mucho mayor.

La evaluación económica siempre involucra un análisis comparativo de distintas alternativas competitivas, que pueden ser comparar distintos programas o tratamientos entre sí o bien comparar un tratamiento con simplemente “no hacer nada”.

Se pueden presentar distintos tipos de análisis económicos. Si se considera un solo programa o servicio sólo se obtendrá una descripción del mismo ya que una evaluación requiere comparación. En este sentido si sólo se examinan las consecuencias, el análisis se denomina “descripción de resultados”. Si sólo se examinan los costos, se denomina “descripción de costos” (esto incluye toda la literatura sobre el “costo de enfermedad”). Si se examinan tanto costos como consecuencias de un único programa, se denomina “descripción de costo – resultado”. Por ejemplo: se presentan los costos de una unidad

de cuidados coronarios y se da una estimación de la cantidad de vidas que se pueden salvar.

Al comparar dos o más alternativas la evaluación económica depende de lo que se estudie. Si sólo se tienen en cuenta las consecuencias de los tratamientos se realiza una "evaluación de la efectividad". Casi toda la literatura sobre análisis clínicos aleatorios se encuentra dentro de este estudio. Si sólo se evalúan los costos de las alternativas que se están comparando, se denomina "análisis de costo". Por ejemplo: se comparan los costos de 3 métodos para proveer a largo plazo oxigenoterapia en el hogar: cilindros de oxígeno, oxígeno líquido y concentrador de oxígeno (máquina que extrae oxígeno del aire). El estudio de los costos de los métodos es suficiente ya que la efectividad de los mismos no se discute. (Drummond et al, 1997)

Ninguna de los estudios anteriores incluye las dos condiciones de la evaluación económica. Por esta razón todas se denominan evaluaciones parciales. Esto no quiere decir que los estudios con estas características no sean importantes, pero no nos permiten responder cuestiones de eficiencia. Para esto necesitamos estudios que comprendan una "evaluación económica completa" como se describe a continuación.

Gráfico 13: Tipo de evaluaciones económicas

| | | ¿Se examinan tanto los costes como los resultados? | |
|--|----|---|-----------------------------|
| | | NO | SI |
| ¿Hay comparación entre dos o más alternativas? | NO | Se examinan sólo los resultados | Se examinan sólo los costes |
| | SI | EVALUACIÓN PARCIAL | |
| | | Descripción del resultado | Descripción del coste |
| | | Descripción del coste-resultado | |
| | | EVALUACIÓN PARCIAL | |
| | | Evaluación de la eficacia o de la efectividad | Análisis del coste |
| | | EVALUACIÓN ECONÓMICA COMPLETA | |
| | | 1.- Análisis de Minimización de Costes. 2.- Análisis de Coste-Efectividad 3.- Análisis de Coste-Utilidad 4.- Análisis de Coste-Beneficio | |

Fuente: Drummond M. et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2ª ed. Oxford University Press.1997

Las evaluaciones económicas completas pueden ser:

a) *Análisis de minimización de costos*

Compara los costos de dos o más programas o tratamientos que hayan demostrado idénticas consecuencias (beneficios). Sólo considera y mide los costos directos e indirectos que puedan registrarse en unidades monetarias. Se emplea cuando la efectividad de las alternativas es la misma (en general, se exige la demostración y no sólo la suposición de igual efectividad), pero los costos son diferentes.

Este análisis tiene como ventaja ser sencillo y rápido. La dificultad que presenta es difícilmente dos alternativas tengan una misma efectividad. Además no se informa si los costos exceden o no al valor monetario de los efectos.

b) *Análisis de costo – efectividad*

El análisis de costo efectividad se utiliza en aquellos casos en los que los resultados de los tratamientos no son idénticos. La unidad de medida de las consecuencias (beneficios) puede seleccionarse entre un amplio abanico de posibilidades: disminución del tiempo de curación, prevención de la enfermedad, disminución del número de ingresos hospitalarios, prolongación de la expectativa de vida, etc.

Para poder aplicarse este tipo de análisis, las alternativas que se comparan deben utilizar las mismas unidades naturales (por ejemplo, no podría emplearse este análisis para comparar un programa de prevención de gripe y un programa de trasplante hepático)

Los resultados del análisis costo – efectividad pueden presentarse de dos formas distintas: costo por unidad del efecto resultante (por ejemplo, costo por año adicional de vida obtenido) o bien como efecto resultante obtenido por unidad monetaria (por ejemplo: número de años de vida ganados por cada x cantidad de pesos gastados)

Este análisis presenta dos grandes inconvenientes: uno es la dificultad para ajustar las utilidades derivadas de las diferentes alternativas y la otra es la imposibilidad de comparar alternativas que tengan efectos diferentes

c) *Análisis costo – beneficio*

La diferencia fundamental entre el análisis costo – efectividad y el análisis costo – beneficio es que en este último los beneficios se miden y expresan en términos monetarios. La otra diferencia importante radica en que el análisis costo – beneficio no se limita a un solo tipo de efecto.

Los resultados pueden presentarse como una simple suma (probablemente negativa) o como el ratio (o razón) entre beneficios y costos.

El objetivo de este tipo de análisis es determinar si un determinado tratamiento justifica sus costos, y no el de dilucidar si es económicamente superior a otro. El análisis costo – beneficio precisa de información muy completa y se trata, por lo tanto, de un proyecto a gran escala.

El punto débil de este tipo de análisis se encuentra en su propósito de expresar todas las consecuencias de un medicamento en términos monetarios, incluidos aspectos médicos y sociales como los años de vida, la calidad de vida, etc., para los que no existe un estándar de medida uniforme.

d) *Análisis costo - utilidad*

La función económica preferida por aquellos analistas que tienen reservas con respecto a evaluar los beneficios en unidades monetarias es la *utilidad*. Aquí usamos el término utilidad como las preferencias que tiene un individuo (o la sociedad) por un conjunto de resultados que mejoren la calidad de vida o aumenten la supervivencia.

Este tipo de análisis se utiliza en el campo farmacéutico cuando un preparado se quiere valorar de acuerdo con múltiples objetivos, los cuales pueden que se encuentren en oposición. Por ejemplo, mayor esperanza de vida con un empeoramiento simultáneo de la calidad de vida.

El análisis costo – utilidad determina los efectos de tratamientos alternativos para cada parámetro objetivo, y entonces valora cada uno de ellos según su grado de preferencia. Los efectos de cada alternativa se clasifican según su importancia y se asocian a una cifra que expresa el nivel de utilidad global.

El análisis de la utilidad es visto particularmente como una técnica que provee de una medida genérica para comparar los costos y los resultados de distintos tratamientos. Esta medida se conoce como *años de vida ajustados por calidad (AVAC)*. El valor de esta medida se obtiene en cada caso ajustando los años de vida ganados por un factor que expresa la calidad de vida y que varía de 0 a 1 donde 1 expresa un perfecto estado de salud y los valores cercanos a cero un grave deterioro de la calidad de vida.

Este tipo de estudios tiene especial interés en preparados antidepresivos o quimioterapéuticos para el cáncer, por ejemplo, que si bien aumentan la esperanza de vida disminuyen al mismo tiempo la calidad de la misma.

2.1.3 – Medición de los efectos

En la sección anterior se describieron los diferentes tipos de evaluación económica. Es útil ver a los distintos costos y consecuencias como bloques que se pueden ir ensamblando durante la evaluación de diferentes formas.

La principal fuente de información sobre efectividad es la literatura científica previa, sobre todo si se trata de ensayos clínicos o incluyen un grupo control con asignación aleatoria. Si existen resultados publicados puede recurrirse a la síntesis de la evidencia o al meta-análisis para obtener medidas de efectividad. Si no existen estudios publicados