

La articulación en los sistemas de priorización

Oscar Cañón
Claudia P. Vaca
Ursula Giedion
Ana M. Díaz

División de
Protección Social y Salud

NOTA TÉCNICA N°
IDB-TN-999

La articulación en los sistemas de priorización

Oscar Cañón
Claudia P. Vaca
Ursula Giedion
Ana M. Díaz

Oscar Cañón es consultor del Ministerio de Salud y Protección Social, Investigador de la fundación Salud y Equidad y de la Universidad Santo Tomás de Aquino de Bogotá.

Claudia P. Vaca es Profesora de la Universidad Nacional de Colombia, Farmacoepidemióloga, Miembro del Comité de Expertos de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud y Ex-asesora de política farmacéutica del Ministro de Salud de Colombia.

Ursula Giedion es consultora del Banco Interamericano de Desarrollo y del Center for Global Development y coordinadora de la Red CRITERIA.

Ana María Díaz es Consultora del Banco Interamericano de Desarrollo.

Catalogación en la fuente proporcionada por la
Biblioteca Felipe Herrera del
Banco Interamericano de Desarrollo
La articulación en los sistemas de priorización / Oscar Cañón, Claudia Patricia Vaca,
Ursula Giedion, Ana María Díaz.
p. cm. — (Nota técnica del BID ; 999)
Incluye referencias bibliográficas.
1. Public health-Finance. 2. Medical technology-Evaluation. 3. Pharmaceutical policy.
I. Cañón, Oscar. II. Vaca, Claudia Patricia. III. Giedion, Ursula. IV. Díaz, Ana María.
V. Banco Interamericano de Desarrollo. División de Protección Social y Salud. VI.
Serie.
IDB-TN-999

<http://www.iadb.org>

Copyright © 2016 Banco Interamericano de Desarrollo. Esta obra se encuentra sujeta a una licencia Creative Commons IGO 3.0 Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas (CC-IGO 3.0 BY-NC-ND) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode>) y puede ser reproducida para cualquier uso no-comercial otorgando el reconocimiento respectivo al BID. No se permiten obras derivadas.

Cualquier disputa relacionada con el uso de las obras del BID que no pueda resolverse amistosamente se someterá a arbitraje de conformidad con las reglas de la CNUDMI (UNCITRAL). El uso del nombre del BID para cualquier fin distinto al reconocimiento respectivo y el uso del logotipo del BID, no están autorizados por esta licencia CC-IGO y requieren de un acuerdo de licencia adicional.

Note que el enlace URL incluye términos y condiciones adicionales de esta licencia.

Las opiniones expresadas en esta publicación son de los autores y no necesariamente reflejan el punto de vista del Banco Interamericano de Desarrollo, de su Directorio Ejecutivo ni de los países que representa.



scl-sph@iadb.org

www.iadb.org/salud

La articulación en los sistemas de priorización¹

Oscar Cañón

Claudia P. Vaca

Ursula Giedion

Ana M. Díaz

Abstract:

Esta nota técnica profundiza en el concepto de la priorización del gasto público en salud entendida como un sistema, con el propósito de resaltar la relevancia de la coordinación y articulación entre los actores que participan en los procesos de toma de decisión sobre el gasto público en salud. Este documento se focaliza en las interrelaciones que existen entre tres actores claves que intervienen en el sistema de priorización: las agencias reguladoras de medicamentos (ARM), los institutos de evaluación de tecnologías (IETS) y las autoridades decisoras de coberturas (ADC) que determinan qué tecnologías sanitarias se financian con recursos públicos. Para realizar el análisis sobre el nivel de madurez de los procesos de articulación entre estos actores, en el documento se construye un marco conceptual, que define el alcance de la articulación y la califica por niveles según el grado en que se dé en cada sistema. Se proponen tres tipos de articulación que van desde procesos macro, como la definición misional de las entidades, hasta la identificación de las restricciones que se dan en las actividades micro, como el intercambio de información sobre evaluaciones de tecnologías sanitarias entre los actores. A partir de la elaboración del marco conceptual, los autores analizan cómo se han articulado las ARM, los IETS y las ADC en seis países [Australia, Brasil, Canadá, Colombia, Estados Unidos (*Medicare*) y el Reino Unido]. Este análisis se construye alrededor de cuatro estudios de caso de medicamentos: el bevacizumab, el Omnitrope®, la drotecogina y las estatinas. Esto ilustra cómo los países han tomado decisiones (sobre cobertura, retiro de indicaciones, agrupaciones terapéuticas, etc.), y qué nivel de coherencia o eficiencia presentan estas en función de la articulación, siguiendo el marco conceptual sugerido.

Key Words: salud, priorización, evidencia, evaluación de tecnologías sanitarias

Códigos JEL: I1, I14, I18, H51

¹ La presente nota técnica, así como los estudios de caso incluidos, se construyen a partir de un estudio realizado con el fin de emitir recomendaciones técnicas y de gestión a la agencia colombiana reguladora de medicamentos, INVIMA, en el marco de su proceso de reestructuración y fortalecimiento. Vaca C., Acosta A., Giedion U., Muñoz A., Vanegas E., Jiménez F., Ávila A., Lemgruber A., Lopert R, y Mendoza A. (2013). Vínculo entre procesos de evaluación de eficacia y seguridad en agencias sanitarias y decisiones de cobertura: Referenciación internacional. *Banco Interamericano de Desarrollo y Ministerio de Salud y Protección Social.*

Tabla de Contenido

INTRODUCCIÓN	3
1. LA ARTICULACIÓN ENTRE LAS ARM, IETS Y ADC	5
1.1. ¿QUÉ SE GANA CON LA ARTICULACIÓN?.....	8
<i>Articulación para una mayor sostenibilidad de los sistemas de salud</i>	8
<i>Articulación para una mayor eficiencia en el acceso a nuevas tecnologías</i>	10
<i>Articulación para una mayor coherencia y legitimidad del sistema de priorización</i>	12
2. UN MODELO CONCEPTUAL PARA LA ARTICULACIÓN ENTRE LAS ARM, IETS Y ADC	13
2.1. GRADOS DE ARTICULACIÓN	14
2.2. NIVELES DE ARTICULACIÓN.....	16
<i>Articulación misional</i>	17
<i>Articulación estratégica</i>	22
<i>Articulación operativa</i>	23
<i>Capacidades técnicas</i>	26
3. LA ARTICULACIÓN EN LA PRÁCTICA: ESTUDIOS DE CASO	29
3.1. BEVACIZUMAB: ARTICULACIÓN Y COHERENCIA EN LA CONFIGURACIÓN MISIONAL Y OPERATIVA	30
<i>Restricciones misionales: las restricciones para la aprobación de la indicación off label de bevacizumab</i>	31
<i>Restricciones operativas: cancelación de una indicación de uso del bevacizumab</i>	34
3.2. LA ARTICULACIÓN EN LA PRÁCTICA: APROBACIÓN DEL BIOSIMILAR DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO OMNITROPE® Y OPORTUNIDADES DE AMPLIAR LA COBERTURA.....	36
<i>Tabla 4: Resumen del proceso de aprobación sanitaria en los países estudiados</i>	38
3.3. LA DROTECOGINA: OPORTUNIDADES EN LA ARTICULACIÓN ESTRATÉGICA Y OPERATIVA.....	42
<i>Articulación operativa luego de la cancelación de un registro</i>	42
3.4. AGRUPACIONES TERAPÉUTICAS, EL CASO DE LAS ESTATINAS: ARTICULACIÓN PARA UN MEJOR USO DE LOS MEDICAMENTOS Y LA AMPLIACIÓN DE LA COBERTURA EN SALUD	46
<i>Aprobación de las estatinas por las ARM</i>	47
<i>Evaluación de tecnologías y decisiones de cobertura y reembolso de las estatinas</i>	48
<i>Oportunidades de articulación</i>	51
4. CONCLUSIONES	53
5. REFERENCIAS	55

Introducción

Bien sea de manera implícita o explícita, todos los sistemas de salud se ven obligados a evaluar las decisiones de cobertura de tecnologías dadas las limitaciones de los recursos disponibles. Una priorización adecuada permite que los recursos se orienten al cumplimiento de los objetivos del sistema de salud. Para lograrlo es necesario un entendimiento integral del proceso de priorización que considere todas las instituciones y subprocesos involucrados, así como sus interacciones.

La ausencia de una visión sistémica común da lugar a ineficiencias y contradicciones. A modo de ilustración, diferentes instituciones y actores del sistema de priorización solicitan a los comercializadores de tecnologías la misma información, pero en diferente formato lo que, además de ocasionar una carga administrativa innecesaria, puede conducir a decisiones contradictorias. De manera similar, los ministerios de salud pueden adoptar guías de práctica clínica (GPC) que recomiendan una tecnología como primera línea de manejo y, a la vez, deciden no cubrirla a través del paquete de beneficios definido y financiado por el sector público. Así mismo, un pagador puede continuar pagando un medicamento aunque la agencia sanitaria haya documentado que su indicación presenta problemas de seguridad. Esto se debe a que la información no llega a tiempo o no ha sido diseminada de manera apropiada.

Una visión sistémica requiere una articulación entre las instituciones del sistema de priorización respecto de su misión, sus estrategias y procesos, que apunten a un objetivo común orientado a proteger la salud y a resolver problemas de salud prioritarios mediante el acceso adecuado a tecnologías, lo que garantiza el funcionamiento eficiente del sistema de salud. Además requiere un intercambio de capacidades técnicas. Esta nota técnica propone un modelo conceptual para abordar la articulación en los sistemas de priorización y, en particular, para analizar las relaciones entre tres entidades claves: las agencias reguladoras de medicamentos (ARM), los órganos encargados de formular recomendaciones de cobertura con base en la revisión de evidencia o los institutos de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS) y las agencias decisoras de coberturas

(ADC). Este documento profundiza en la visión sistémica propuesta a través de una nota técnica producida por el BID dentro de su red sobre priorización explícita, CRITERIA.²

La presente nota técnica inicia con una discusión sobre la articulación entre las ARM, IETS y ADC en los sistemas de priorización, los roles de estas instituciones, la tensión que existe entre estas y las razones para promover su articulación. Luego se presenta un modelo conceptual elaborado a partir de la revisión de la literatura para analizar cuatro casos de estudio en los que se investiga cómo los diferentes sistemas de salud han abordado la priorización y, dentro de este proceso, cómo es la articulación entre los actores que intervienen. La tercera parte aplica el modelo conceptual en el análisis de la articulación entre las ARM, los IETS y las ADC en los sistemas de priorización de seis países (Australia, Brasil, Canadá –Ontario, Colombia, Estados Unidos y el Reino Unido) a través de los cuatro estudios de caso (bevacizumab, hormona de crecimiento humano, drotecogina y las estatinas).

² Disponible en <http://www.redcriteria.org/biblioteca/> o en <https://publications.iadb.org/bitstream/handle/11319/7097/Nota-2-Un-enfoque-sistem%C3%A1tico-Serie-de-notas-t%C3%A9cnicas-sobre-procesos-de-priorizaci%C3%B3n-en-salud.pdf?sequence=1>

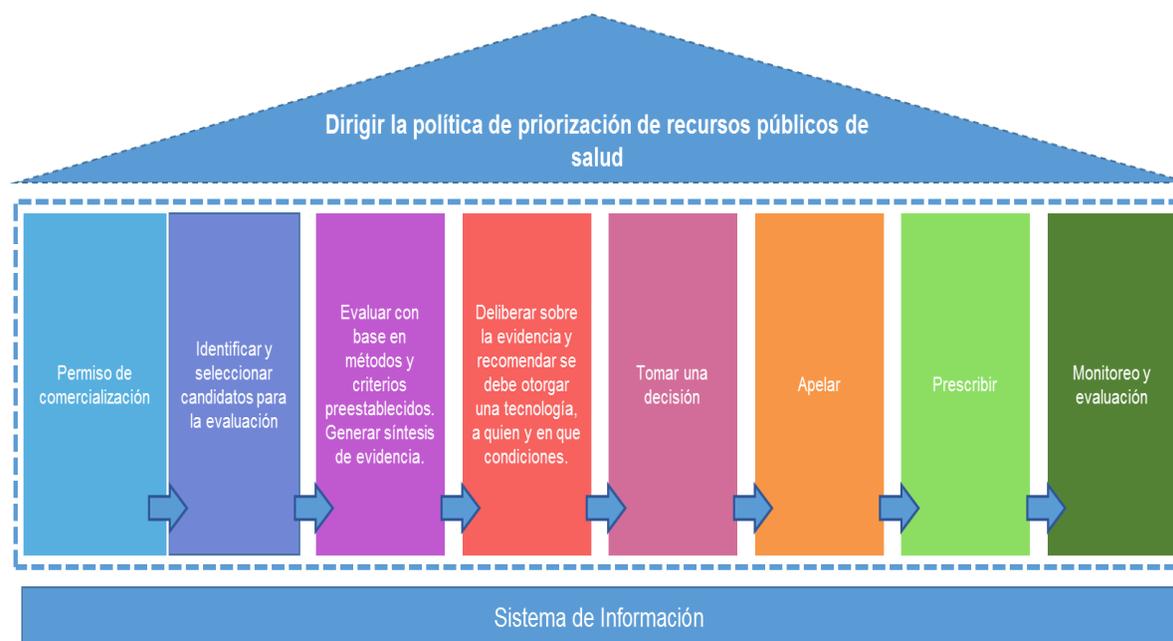
1. La articulación entre las ARM, IETS y ADC

La articulación se refiere a las relaciones que existen entre las distintas instituciones del sistema de priorización con el objetivo de alcanzar fines comunes de una manera más exitosa y eficiente. A pesar de tener el objetivo común de proteger la salud y resolver problemas de salud prioritarios mediante el acceso adecuado a tecnologías, garantizando el funcionamiento eficiente del sistema de salud, la articulación es necesaria debido a que las instituciones del sistema de priorización tienen misiones, enfoques, métodos e insumos propios. Por esto, se necesitan mecanismos para gestionar tensiones y sincronizar las acciones de forma que el proceso de priorización de tecnologías sea coherente y orientado al cumplimiento de los objetivos del sistema de salud³.

En el proceso de priorización participan varias instituciones, que como se muestra en la

Ilustración 1, cada una tiene un rol específico.

Ilustración 1. Esquema del sistema de priorización



Fuente: BID, Gutierrez *et. al.*, 2015

Existe un consenso global alrededor de la necesidad de contar con una evaluación rigurosa de la eficacia y seguridad de una tecnología antes de autorizar su

³ Esta definición de coherencia está basada en la definición de la OECD (2003)

comercialización. Este proceso es conocido como el primer eslabón o primera barrera en el proceso de priorización de tecnologías médicas y es realizado por la ARM. Dentro de este proceso, el solicitante debe demostrar que cumple con los requisitos legales, administrativos y técnicos exigidos por la ARM.

La evaluación de tecnologías (ETS) se constituye en una barrera posterior. En esta etapa se evalúan las ventajas comparativas de las nuevas tecnologías con las ya disponibles en el mercado, en cuanto a la efectividad, el costo, el impacto presupuestal y otros elementos éticos y culturales que varían entre países, pero que en esencia componen la evidencia sobre la cual luego se puede tomar una decisión, teniendo en cuenta todos los impactos positivos y negativos de la tecnología. Desde el punto de vista técnico, se espera que exista una estrecha coherencia y articulación entre la evaluación de la eficacia y seguridad a cargo de la ARM y el trabajo realizado por el IETS.

Una vez finalizada la evaluación se prosigue con la deliberación y decisión de cobertura, que suelen llevarse a cabo en los ministerios de salud (por ejemplo en Colombia, Australia y Brasil) o en organismos que cuentan con la representación de los diferentes actores, como es el caso de Alemania. Las autoridades decisoras de cobertura (ADC) pueden seguir o no las recomendaciones emitidas por los IETS considerando otros factores como mandatos judiciales o restricciones presupuestales.

La relación entre las ARM, IETS y ADC se desarrolla en medio de tensiones ocasionadas por la diversidad de sus objetivos, que pueden conducir a la adopción de enfoques distintos (ver Ilustración 2).

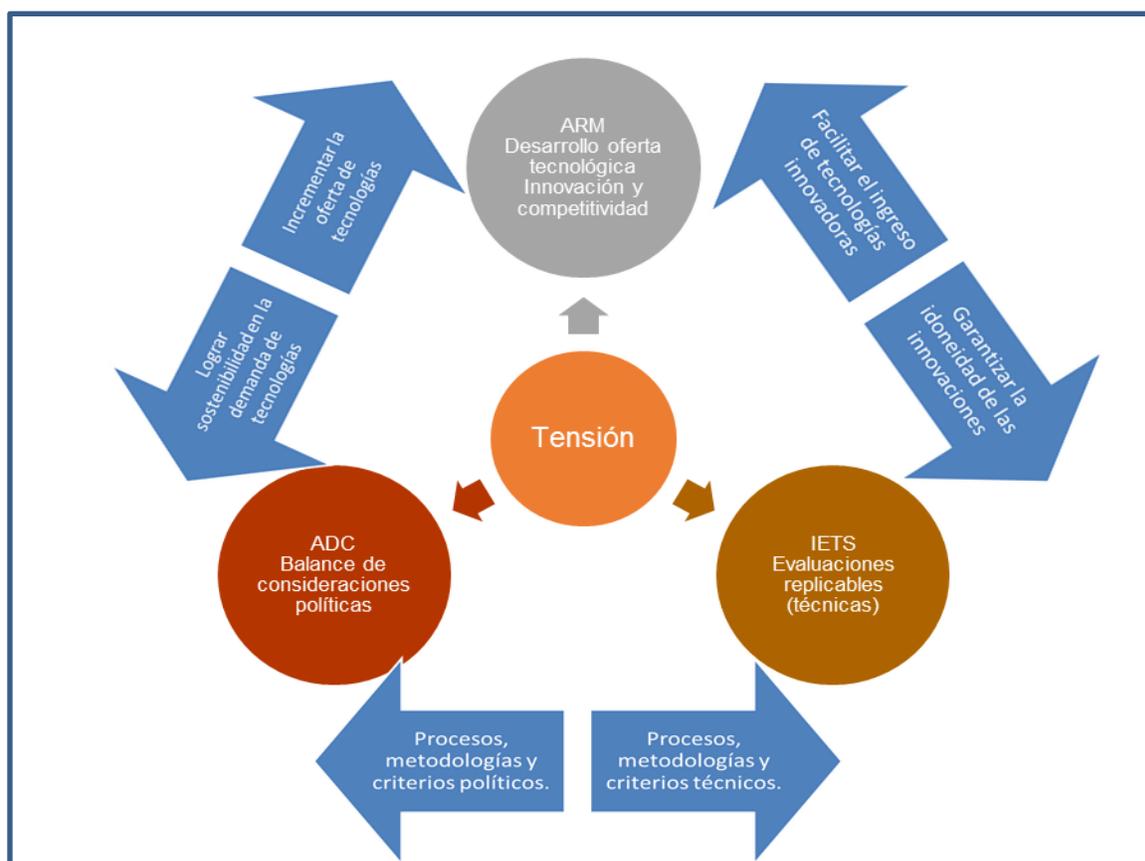
Aunque la esencia de las ARM es la protección de la salud pública su desempeño se ve condicionado por el desarrollo de la industria de tecnologías médicas y su trabajo; en especial en las últimas dos décadas, estas agencias se han orientado a la creación de una oferta de tecnologías en salud que sea segura⁴. Los IETS son organismos técnicos, no exentos de presión, cuya misión central es proveer de elementos a las ADC para que estas puedan tomar decisiones con base en una revisión rigurosa de la evidencia sobre la efectividad comparada y los costos, así como de otros criterios relevantes. Las ADC tienen como propósito central ejecutar las políticas de asignación de recursos públicos.

⁶ Recientemente algunas ARM han incluido dentro de su misión o de sus políticas la promoción de la innovación y la competitividad empresarial, por ejemplo la ARM de Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA,) incluye dentro de sus responsabilidades “fomentar el progreso de la salud pública, ayudando a acelerar las innovaciones de productos”.

Las ARM son el centro de la promoción de la innovación y atienden con dificultad las demandas de la gestión del gasto público. Los IETS buscan poner un filtro a la cobertura de las innovaciones a fin de apoyar los esfuerzos para garantizar el acceso a las tecnologías, sin comprometer la sostenibilidad de los sistemas de salud. Mientras que las ARM y los IETS buscan obtener procesos técnicos, robustos y reproducibles, las ADC atienden las prioridades de las políticas públicas y las restricciones presupuestales.

La diversidad de enfoques institucionales ocasiona una serie de tensiones (Ilustración 2) que deben ser canalizadas y resueltas en función de un interés común, dado que todas las entidades mencionadas actúan bajo la rectoría del sistema de salud.

Ilustración 2. Tensiones en la relación entre ARM, IETS y ADC



Fuente: adaptación gráfica de los autores con base en el texto de Eichler, *et. al.* (2010)

1.1. ¿Qué se gana con la articulación?

En momentos en que la presión tecnológica impone retos complejos a los sistemas de salud⁵, se requiere con urgencia una mayor articulación entre las instituciones del sistema de priorización con el fin de otorgar la importancia necesaria a los resultados en salud y proteger los recursos públicos.

En numerosos eventos y artículos académicos⁶ se ha discutido la conveniencia de trabajar en los distintos aspectos de la articulación abordando temas relacionados, como la armonización de requisitos entre las ARM e IETS (Tsoi *et. al.*, 2013), las interacciones entre las ARM, IETS y ADC (Henshall *et. al.*, 2011) (Fondsall *et. al.*, 2012), el asesoramiento conjunto entre las ARM e IETS (Wonder *et. al.*, 2013), y el diseño y conducción de los ensayos clínicos comparativos (Eichler *et. al.*, 2010). Sin embargo, no se ha abordado de manera directa el tema de la articulación, ni se han analizado de forma integral todas sus potencialidades. Esta nota se propone contribuir a llenar este vacío.

En la literatura y en el análisis de casos que se presentan en detalle en la sección 3, se han identificado diversas razones que justifican la búsqueda de la articulación entre las ARM, IETS y ADC. A continuación, se describen estos argumentos agrupados en tres categorías: i) sostenibilidad de los sistemas de salud, ii) protección de la salud y eficiencia en el acceso a nuevas tecnologías, y iii) coherencia y legitimidad del sistema de priorización para garantizar el funcionamiento eficiente del sistema de salud.

Articulación para una mayor sostenibilidad de los sistemas de salud

Un sistema de priorización coordinado puede proteger de mejor manera los recursos del sistema de salud mediante mecanismos que aseguren un valor incremental en las nuevas tecnologías y la promoción de la competencia entre los productos que son sustitutos terapéuticos.

Actualmente, hay disponibles fuentes de información útiles para determinar el valor de una tecnología, pero no se utilizan de manera frecuente en el proceso de priorización

⁵ Véase nota técnica: [Introducción: Serie de notas técnicas sobre procesos de priorización en salud](#) (BID, 2015.)

⁶ Por ejemplo EUnetHTA, la red de los institutos de evaluación de tecnologías en salud (IETS) de los países de la Unión Europea ha establecido como una prioridad dentro de su agenda de trabajo la articulación de la EMA con los IETS. Por otro lado, en el 2011 la *Health Technology Assessment International* (HTAi), dedicó su foro anual de política a este tema y fue tema central de la 28ª Conferencia Panamericana de Salud en 2102, en la cual se emitió la resolución PAHO CSP28.R9 (3). La revisión más reciente y completa al respecto es la realizada por Tsoi *et. al.* (2013)

por la falta de articulación entre las instituciones. Por ejemplo, algunos de los ensayos clínicos no publicados por el fabricante son conocidos por las ARM, sin embargo los IETS no los utilizan en sus evaluaciones. Esto se debe, en algunas ocasiones, a las restricciones en el acceso a la información entregada a la ARM; en otras, a la ausencia de un registro de ensayos clínicos que permita rastrear aquellos que ya han sido realizados, o simplemente se debe a que la información de los ensayos no se procesa para su fácil consulta. Estos ensayos pueden contener información valiosa sobre la eficacia o los efectos adversos de una tecnología, por lo que no considerarlos puede conducir a una valoración errónea del valor incremental de una tecnología en evaluación. Otros documentos que pueden aportar datos acerca de la seguridad de una tecnología, lo que determina en parte su valor, y que no se emplean con frecuencia, son los reportes de farmacovigilancia o los estudios de seguridad que realizan las ARM, pero a los que los IETS no acceden generalmente.

Así mismo, para asegurar el valor terapéutico de ciertos productos nuevos se ha discutido la importancia de establecer más requisitos en el registro sanitario, por ejemplo, la presentación de ensayos clínicos comparativos de forma que se conozca cuál es su valor añadido frente a las alternativas que ya existen en el mercado. De esta manera, las ARM podrían observar la eficacia del producto no solo frente al placebo. Un trabajo conjunto entre las ARM y los IETS contribuiría a establecer la necesidad y los requisitos de estos estudios, para que sean útiles tanto en la aprobación del registro sanitario como en el proceso de diseño y conducción de las ETS. También existen iniciativas de asesoramiento por parte de las ARM e IETS dirigidas a las compañías en las fases de diseño y realización de los estudios (Tsoi *et. al.*, 2013), como lo hacen actualmente algunas ARM en los estudios comparados con placebo.

Para los productos que no logran demostrar un valor adicional significativo, en algunos países, los sistemas de priorización promueven mecanismos de uso y reembolso para los medicamentos sustitutos de menor precio. Estos mecanismos incluyen por ejemplo la declaración explícita de los sustitutos y la definición explícita de la agrupación terapéutica, para establecer un precio de reembolso basado en los precios del grupo. Esta es una articulación pertinente y sería aún más eficiente si las ARM, IETS y ADC establecieran de forma coordinada la información para la gestión del uso de los medicamentos incluidos en las agrupaciones (ver caso estatinas más adelante).

En otros casos se requiere la redefinición de los procesos para mejorar la disponibilidad de terapias más eficientes. Se trata en particular de aquellos casos en los que las indicaciones no aprobadas por la ARM, conocidas como *off label*, están respaldadas por evidencia científica (ver más adelante el caso de bevacizumab). En estas circunstancias específicas en las que los procesos administrativos se imponen a la racionalidad técnica, se requieren mecanismos que permitan su uso y reembolso, ya sea para promover el pago de un uso *off label* que posee evidencia documentada y genera una mayor eficiencia, o para evitar el uso inadecuado de la tecnología cuando la indicación no cuenta con la evidencia apropiada.

En síntesis, existen importantes oportunidades de gestión de los recursos para garantizar la sostenibilidad de los sistemas de salud a través de la articulación de las entidades que conforman el sistema de priorización. Por ejemplo, el acceso a información clínica no publicada para realizar ETS integrales; la definición de los criterios y requisitos para los estudios clínicos comparativos con el fin de ampliar la información sobre el valor incremental de una tecnología; la definición de agrupaciones terapéuticas de sustitutos para promover mecanismos de uso y precios de reembolso eficientes, y la ampliación de la disponibilidad de información acerca del uso fuera de indicación (*off label*) de medicamentos para aquellos casos en que se cuenten con evidencia científica de calidad.

Articulación para una mayor eficiencia en el acceso a nuevas tecnologías

La armonización de requisitos y el trabajo coordinado entre las ARM, IETS y ADC pueden reducir la cantidad de recursos necesarios para adelantar todos los procesos previos a la toma de decisión efectuada por la ADC. Estos recursos incluyen el talento humano de las instituciones, el tiempo de los interesados para conocer las decisiones, el dinero necesario para realizar las actividades y el número de pacientes y voluntarios requeridos para la realización de ensayos clínicos.

En el punto anterior ya se mencionaron los ensayos clínicos comparativos que pueden satisfacer las necesidades de las ARM y de los IETS al mismo tiempo. Estos, además de disminuir costos, pueden reducir el número de experimentos que se deben realizar con humanos. De este modo, la articulación de los sistemas de priorización también es un asunto ético, ya que evitaría la participación de seres humanos en ensayos clínicos con fines esencialmente administrativos (Eichler *et. al.*, 2010). Una

menor cantidad de voluntarios y de experimentos implica también un uso más eficiente de los recursos económicos y del talento humano.

Otras acciones dirigidas a aumentar la eficiencia son aquellas que buscan equilibrar o vincular de manera eficaz los procesos de las instituciones. Un ejemplo de esto es que los productos de las ARM sean un insumo puesto a disposición de los IETS, lo que disminuiría el número de reprocesos y del talento humano requerido.

El tiempo que se tarda en priorizar un medicamento puede reducirse mediante un trabajo articulado entre las ARM y IETS destinado a lograr una revisión en paralelo. Esto es importante puesto que existe una preocupación por la demora que hay en la entrada de un nuevo medicamento. En la Unión Europea el proceso tarda unos 700 días, mientras que la directiva establece un límite de 180 días (Pearce, *et. al.*, 2013). En Australia también se ha manifestado preocupación por los 510 días que se requieren para tomar la decisión de reembolso (Ibíd.). Como posible solución, se pueden articular los tiempos de decisión con rigor y coherencia en la etapa de evaluación, mediante un análisis en paralelo, lo que requiere un trabajo coordinado para obtener resultados coherentes. En las experiencias mencionadas, el IETS no debe publicar su resultado antes de que la ARM tome una decisión y debe además revisar su concepto para que sea cónsono con el de la ARM.

Por otro lado, algunas ARM realizan acciones que facilitan el ingreso de nuevas tecnologías que pueden articularse con las metas del sistema y de las demás instituciones. En ciertos casos estas acciones son precipitadas, con limitado planeamiento y consideración sobre sus efectos, como es el caso de la aprobación en Colombia de medicamentos vitales no disponibles, en el que se realiza una aprobación demasiado apresurada de comercialización de tecnologías sin registro sanitario, cumpliendo con requisitos limitados y desconsiderando el impacto presupuestal.

En el mismo sentido, existen iniciativas de vías rápidas para la aprobación del registro sanitario que se desarrollan de acuerdo con criterios preestablecidos, por ejemplo en EE.UU. (Wonder, *et. al.*, 3013).

Estos mecanismos acelerados de aprobación de innovaciones tecnológicas han sido cuestionados por la potencial falta de rigurosidad en la evaluación y los posibles riesgos para la salud pública. Esto se debe a la incertidumbre que generan los eventos adversos de largo plazo o de baja frecuencia, que no se detectan en la fase de experimentación clínica. También se ponen en cuestionamiento por el efecto que

producen sobre los procesos de decisión de reembolso y su impacto presupuestal (Eichler, *et. al.*, 2010).

Todos estos argumentos dejan en claro la importancia de articular las acciones entre las instituciones del sistema de priorización y de estas con las metas de los sistemas de salud, así como también las oportunidades que existen para llevar a cabo esta articulación.

Articulación para una mayor coherencia y legitimidad del sistema de priorización

Una mayor interacción entre las instituciones puede aumentar la coherencia en el sistema de priorización y acrecentar su legitimidad , puesto que de esta forma se ajustan las misiones y estrategias a los objetivos de salud pública, se estandarizan los procesos, se comparte información y se coordinan los mensajes para el público en general. A su vez, una comunicación continua entre las partes también puede generar la percepción de un sistema coherente y legítimo. Por ejemplo, si la ARM explica que ha aprobado una indicación de un medicamento basándose solo en estudios frente a placebo, mientras que para obtener una aprobación del IETS se requerían estudios comparativos frente a otros medicamentos, al público le quedará más claro por qué un medicamento no es reembolsado, a pesar de tener una aprobación para comercialización.

La coordinación les permite a los sistemas de priorización adaptarse al contexto cambiante de los sistemas de salud para responder mejor y de manera coordinada a los retos que se originan por la innovación tecnológica. Un ejemplo de estos desafíos son la evaluación y el reembolso temprano de las nuevas tecnologías muy costosas, de los medicamentos para enfermedades raras o de las alternativas terapéuticas a la resistencia antimicrobiana. Estas tecnologías son generalmente muy costosas y amenazan los niveles de calidad de vida actuales y la eficiencia de los sistemas. Los nuevos tratamientos para la hepatitis C ilustran bien esta situación. Estos medicamentos con elevados costos unitarios y un importante número de usuarios potenciales pueden impactar fuertemente en los presupuestos de los sistemas de salud si no se define de forma temprana, incluso en paralelo con la autorización de comercialización, si serán cubiertos con recursos públicos, las condiciones de dicha cobertura y los precios y mecanismos para su pago.

En el nivel operativo, para actuar de manera consistente es necesario que se estandaricen al máximo los procesos, teniendo en cuenta qué actividades realizará cada una de las instituciones y la forma en que se comunicarán durante la ejecución de sus funciones. Los casos de la drotecogina y el bevacizumab que se presentan más adelante evidencian que los sistemas de priorización no se encuentran debidamente preparados para situaciones atípicas, como el retiro de productos del mercado o la cancelación de indicaciones. En Colombia, por ejemplo, un medicamento se siguió pagando con recursos públicos durante un tiempo luego de haber sido retirado del mercado por su fabricante. En Estados Unidos la ADC decidió continuar financiando un medicamento a pesar de que la FDA decidió cancelar la indicación basándose en la evidencia de los ensayos clínicos complementarios exigidos.

Analizar la misma información desde distintas perspectivas disminuye la carga administrativa y facilita la coherencia entre los resultados y conceptos de las instituciones (Ibíd.) (Picciotto, 2004). Así mismo, mejorar el modo en que se comparte la información minimiza las asimetrías que pueden conducir a decisiones contradictorias. El formato EPAR (*European public assessment report*), diseñado para mejorar la articulación informática en la comunidad europea, constituye un ejemplo valioso.

2. Un modelo conceptual para la articulación entre las ARM, IETS y ADC

El objetivo del modelo conceptual que se presenta a continuación es conformar un mapa a fin de que los tomadores de decisión puedan ubicar los distintos ámbitos de articulación como punto de partida para abordarla e identificar posibles retos y oportunidades.

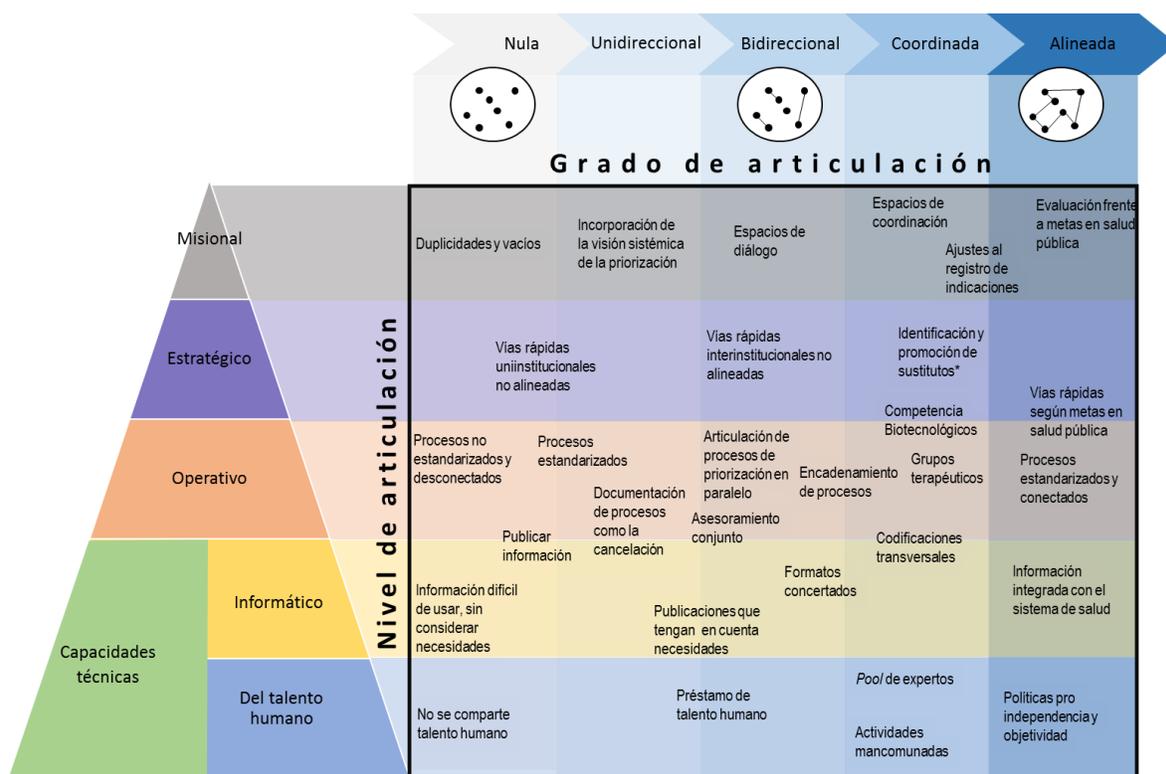
La articulación permite que las instituciones logren sus fines comunes de una manera más exitosa y con un menor uso de recursos. También incrementa la capacidad de las instituciones para adaptarse a los cambios externos y reduce el riesgo de que haya contradicciones entre las decisiones que toma cada entidad.

La articulación se refiere a las relaciones que existen entre las distintas instituciones del sistema de priorización. Estas relaciones se pueden dar en diferentes niveles: misional, estratégico, operativo, informático y de talento humano⁷. En cada nivel

⁷ Estas categorías se basan en las propuestas por Anthony (1965).

la articulación adquiere distintos grados de intensidad: nula, unidireccional, bidireccional, coordinada o alineada. El modelo propuesto (Ilustración) es un modelo de dos ejes; en uno se encuentra el nivel de la articulación y en el otro el grado de esta. Mediante estos dos ejes es posible ubicar las distintas acciones de articulación implementadas por los países o propuestas en la literatura, e identificar otros potenciales campos de acción. Estas intervenciones son retomadas en esta nota técnica.

Ilustración 3. Modelo conceptual de la articulación en la priorización explícita bajo un enfoque sistémico



Fuente: elaboración de los autores.

Notas: Cada una de las acciones mencionadas en el modelo se explican más adelante para cada nivel de articulación

*Con el fin de promover la competencia y eficiencia en el precio, por ejemplo, precio definido por grupo terapéutico o agrupando competidores por medicamentos biotecnológicos

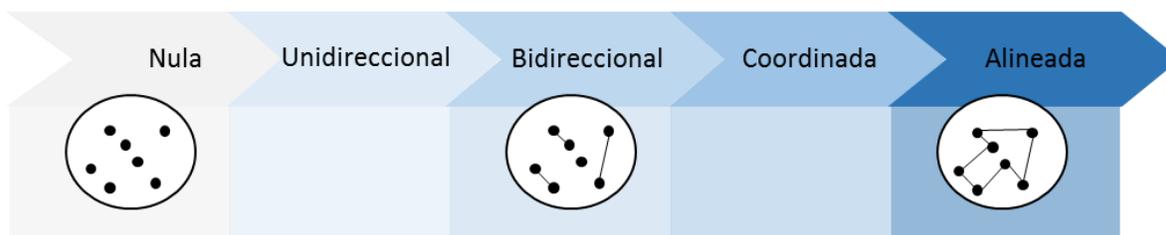
A continuación se expone con mayor detalle en qué consiste cada uno de los grados y niveles de articulación.

2.1. Grados de articulación

Los grados de articulación permiten catalogar los avances logrados e identificar nuevas oportunidades de articulación (Ilustración 4). Se los ordena en una escala que va

desde una articulación de mínima intensidad o nula hasta la máxima intensidad de la articulación o alineación. Estos grados funcionan como referentes conceptuales.

Ilustración 4. Grados de articulación



Fuente: elaboración de los autores

Articulación nula. Cada institución del sistema de priorización desarrolla sus propias funciones y su propia agenda de manera independiente, sin relacionarse ni incluir dentro de su planeamiento las actividades de las otras instituciones. Tampoco se considera el impacto que tienen las acciones realizadas sobre las otras instituciones, el sistema de priorización o el cumplimiento de las metas del sistema de salud.

Articulación unidireccional. Algunas instituciones del sistema consideran en su planeamiento a los demás organismos ajustando su misión, estrategia, operación, información o talento humano a las necesidades y expectativas de las otras instituciones, pero sin llegar a establecer un diálogo con estas.

Articulación bidireccional. Las instituciones trabajan de manera conjunta, para abordar temas específicos que adelantan una agenda común entre las entidades. Sin embargo, no se logra una visión compartida del sistema de priorización.

Articulación coordinada. Existen espacios de encuentro y diálogo entre las instituciones en los cuales se construyen objetivos, acciones y una visión en común para el sistema de priorización.

Articulación alineada. Es la máxima intensidad de articulación, en la que las instituciones, además de tener en cuenta lo que ocurre en el interior del sistema de priorización, consideran las metas del sistema de salud y la flexibilidad del contexto, y evalúan si sus acciones contribuyen o no al alcance de estas metas.

Cada uno de estos grados de articulación puede darse en diferentes niveles, los cuales se exponen en la siguiente sección.

2.2. Niveles de articulación

Para alcanzar una visión conjunta a fin de prever los efectos de la decisión de una entidad sobre el resto del sistema de priorización, se debe realizar un análisis en los distintos niveles o ámbitos de gestión. El nivel misional comprende las responsabilidades y funciones de cada institución. El trabajo a nivel estratégico permite que el sistema responda de manera coherente a los retos que enfrentan los sistemas de salud, por ejemplo, a los cambios en las necesidades o en la dinámica de innovación. La articulación a nivel operativo permite que en la operación rutinaria el sistema funcione como un todo y reaccione de manera estandarizada a las decisiones de las otras entidades. Con la articulación a nivel de capacidades técnicas (articulación en la información y articulación del talento humano,) se puede mejorar la eficiencia, ya que se disminuyen los reprocesos. A continuación se analizan estos niveles y se exponen las acciones que se pueden llevar a cabo para mejorar la articulación.

Ilustración 5: Niveles de articulación



Fuente: elaboración de los autores

Articulación misional

Un sistema de priorización está compuesto por varias entidades que aportan diversos elementos para que este pueda cumplir su propósito⁸. En la articulación misional se debe definir cuál será la función de cada una de esas entidades y cómo se complementarán para alcanzar las metas comunes. Para lograr una adecuada articulación misional, los tomadores de decisión pueden emplear un enfoque sistémico de priorización que defina los subprocesos y que permita concertar las actividades que serán desarrolladas por cada uno de los organismos que integran el sistema.

Asignar de manera precisa cada uno de los subprocesos a una entidad es un mecanismo útil para identificar vacíos, subprocesos o actividades que no tengan un responsable, en cuyo caso una entidad ya existente puede asumir la responsabilidad o se puede plantear la creación de una nueva institución. Esta metodología permite además identificar si dos instituciones tienen dentro de sus responsabilidades las mismas actividades. En este caso las actividades duplicadas pueden repartirse entre las dos instituciones o desarrollarse de manera conjunta o coordinada. En lo que respecta a las misiones, las instituciones están condicionadas por sus mandatos legales, por lo que el primer paso de los tomadores de decisión debe ser revisar cómo estos rigen los subprocesos de la priorización. Según el grado de especificidad del mandato legal, las entidades tendrán menor o mayor libertad para alinear sus objetivos y procedimientos a los objetivos del sistema de priorización.

En la Tabla se presentan las misiones de las ARM, IETS y ADC de los sistemas de salud analizados en esta nota técnica como base del análisis de articulación misional que se expone a continuación.

En relación con las ARM y su vínculo con los IETS y ADC, se pueden observar diferencias en el margen de acción que permite su marco normativo para la articulación misional. En la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) el mandato legal impide considerar factores económicos y otros aspectos distintos a la calidad, seguridad y eficacia de las tecnologías⁹, esto significa que existen restricciones para articular con los IETS y ADC acciones que busquen responder a las limitaciones financieras de los países.

⁸ Véase Gutiérrez, et. al., (2015.). [Serie de notas técnicas sobre procesos de priorización en Salud. Nota 2: Un enfoque sistémico.](#)

⁹ "(13) In the interest of public health, authorisation decisions under the centralised procedure should be taken on the basis of the objective scientific criteria of quality, safety and efficacy of the medicinal product concerned, to the exclusion of economic and other considerations.[...]" (European Parliament, 2004)

Al respecto, en los países de la Unión Europea se debatió la importancia técnica de que la EMA evalúe la eficacia relativa de los medicamentos, incluyendo el análisis de comparaciones indirectas propias de los métodos de la ETS. Luego de un análisis institucional de las partes involucradas, esta opción fue refutada por los IETS de Europa, debido a que su misión es similar a la evaluación de la eficacia relativa y también a causa de las restricciones misionales de la EMA. Surgió finalmente una opción intermedia orientada a este fin y encabezada por la Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (EUnetHTA) (Picciotto, 2004). Similarmente, la ARM Australiana (*The Therapeutic Goods Administration*, TGA) se limita a la regulación de medicamentos, mientras que la ARM canadiense (*Health Canada*, HC) incluye en su mandato el propósito de ayudar a los canadienses a mejorar su salud. En el caso de la FDA la promoción de la innovación es uno de los objetivos. Estas diferencias determinarán la forma en que se pueda llevar a cabo la articulación. En el caso de la ARM colombiana, INVIMA, aunque su misión no permite la definición de precios, una norma reciente¹⁰ facilita la articulación del proceso de registro sanitario con la definición de precios para ciertos medicamentos antes de su comercialización, basados en la definición del valor terapéutico en el marco de un proceso formal de evaluación de tecnologías. En Colombia estas tres funciones se desarrollan en distintas entidades (INVIMA, Comisión Nacional de Precios e IETS, respectivamente) pero se articulan desde un punto de vista normativo gracias a esta regulación. Por otro lado, la ARM brasilera, ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) favorece la articulación con el sistema de priorización¹¹ incluyendo el acceso a los medicamentos dentro de su misión, lo que se relaciona de forma directa con las metas en salud. La ANVISA incorpora el análisis del precio como parte de los criterios de evaluación de entrada al mercado.

En los IETS los mandatos también difieren de un país a otro mientras que los mandatos de las ADC son bastante homogéneos. En la mayoría de los países las ADC son los ministerios de salud. Estos organismos expresan un compromiso con el estado de salud de la población en general; excepto en EE.UU. (para el subsistema *Medicare* y *Medicaid*) y el Reino Unido, donde las ADC son diferentes a los ministerios y su mandato está más orientado a apoyar los servicios de salud.

¹⁰ Ley 1753 de 2015. Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018. Art. 72.

¹¹ "Proteger e promover a saúde da população garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso". <http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/apresentacao.htm>

Para lograr un mayor grado de articulación se requieren espacios de encuentro entre los líderes y directivos de las instituciones del sistema de priorización. En los casos en que sean necesarios ajustes normativos mayores se requerirá la anuencia del poder legislativo para modificar las normas.

Uno de los mayores retos de la articulación misional para los sistemas de priorización es realizar los ajustes necesarios para hacer frente a la presión financiera de las nuevas tecnologías de manera conjunta y articulada. En Estados Unidos, por ejemplo, se discute la posibilidad de que la ADC del *Medicare* y *Medicaid*, el CMS (*Centers for Medicare & Medicaid Services*), pueda negociar el precio de los medicamentos. En la actualidad el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia puede solicitar a la ARM la aprobación de indicaciones de tecnologías cuando existe un interés de salud pública y el fabricante no ha tenido interés en iniciar el proceso (EMA, 2010). La importancia de este tipo de ajustes en las misiones se ilustra más adelante en el estudio de caso de bevacizumab.

Tabla 1. Misiones de las instituciones analizadas

	ARM	IETS	ADC
Australia	TGA Regular los productos terapéuticos que incluyen: medicamentos de venta con receta, vacunas, filtros solares, vitaminas y minerales, productos sanitarios, sangre y productos sanguíneos.	PBAC Recomendar la inclusión de nuevos medicamentos en el PBS. Ningún medicamento nuevo se puede incluir a menos que el comité é una recomendación positiva.	Mejorar la salud y bienestar de todos los australianos a través del asesoramiento de políticas basadas en la evidencia, la mejora de la gestión del programa, la investigación, la regulación y las alianzas con otros organismos gubernamentales, consumidores y grupos de interés.
Brasil	ANVISA Promover y proteger la salud de la población e intervenir en los riesgos derivados de la producción y uso de productos y servicios sujetos a vigilancia sanitaria, en una acción coordinada con los estados, municipios y el Distrito Federal, de acuerdo con los principios del Sistema Único de salud, SUS, para mejorar la calidad de vida de la población brasileña	CONITEC Asesorar al Ministerio de Salud en las tareas que incluyen incorporar, eliminar o cambiar las tecnologías sanitaria del SUS, y la constitución o modificación de los protocolos clínicos y directrices terapéuticas.	Ministerio de Salud: Promover la salud de la población mediante la integración y construcción de alianzas con los órganos federales, las unidades de la federación, los municipios, la iniciativa privada y la sociedad, a fin de contribuir con la mejoría de la calidad de vida y con el ejercicio de la ciudadanía.
Canadá (Ontario)	Health Canada: Ayudar a los ciudadanos de Canadá a mantener y mejorar su salud. Health Canada se ha comprometido a mejorar la vida de todo el pueblo de Canadá a fin de que sea uno de las más saludables del mundo, según la longevidad, estilo de vida y el uso eficaz del sistema de salud pública.	CADTH Ofrecer a los tomadores de decisiones la evidencia, análisis, asesoramiento y las recomendaciones necesarias para tomar decisiones informadas en la atención sanitaria.	Ministerio de salud y cuidados a largo plazo: Establecer un sistema de salud público integrado y sostenible, orientado a los resultados y centrado en el paciente. Ayudar a las personas a mantenerse saludables, proveer un buen cuidado cuando la gente lo necesita y proteger el sistema de salud para las generaciones futuras.
Colombia	INVIMA Proteger y promover la salud de la población mediante la gestión del riesgo asociado al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos objeto de vigilancia sanitaria.	IETS Contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación.	Ministerio de Salud y Protección Social: Dirigir el sistema de salud y protección social en salud a través de políticas de promoción de la salud, la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de la enfermedad, y el aseguramiento, así como la coordinación intersectorial para el desarrollo de políticas sobre los determinantes en salud; bajo los principios de eficiencia, universalidad, solidaridad, equidad, sostenibilidad y calidad, con el fin de contribuir al mejoramiento de la salud de los habitantes de Colombia.

	ARM	IETS	ADC
EE.UU. (Medicare & Medicaid)	<p>FDA</p> <p>Proteger la salud pública asegurando que los alimentos (a excepción de la carne de ganado, aves de corral y algunos productos de huevo regulados por el Departamento de Agricultura de Estados Unidos) sean seguros, saludables, higiénicos y correctamente etiquetados.</p> <p>Garantizar que los medicamentos humanos y veterinarios, las vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos para uso humano sean seguros y eficaces.</p> <p>Proteger al público de la radiación de productos electrónicos.</p> <p>Asegurar que los cosméticos y suplementos dietéticos sean seguros y estén debidamente etiquetados.</p> <p>Regular los productos de tabaco.</p> <p>Fomentar el progreso de la salud pública, ayudando a acelerar las innovaciones de productos</p>	<p>CMS</p> <p>La CMS es la agencia federal que administra el programa <i>Medicare</i>. Además, trabaja con los Estados para ejecutar el programa <i>Medicaid</i>, y trabaja para asegurarse de que los beneficiarios de estos programas sean capaces de obtener atención médica de alta calidad.</p>	
Reino Unido	<p>EMA</p> <p>Proteger y promover la salud pública y animal mediante la evaluación y supervisión de los medicamentos de uso humano y veterinario.</p>	<p>NICE</p> <p>Mejorar los resultados para las personas utilizando el NHS y otros servicios de salud pública y asistencia social. Lo hace a través de las siguientes metas:</p> <p>Producir guías basadas en la evidencia y asesoramiento para la salud, la salud pública y los profesionales en atención social.</p> <p>Desarrollar estándares de calidad y métricas de rendimiento para aquellos que prestan y contratan servicios de salud, salud pública y de asistencia social.</p> <p>Proporcionar una gama de servicios de información para los comisionados, los profesionales y los gestores de todo el espectro de la salud y la asistencia social.</p>	

Fuente: elaboración de los autores a partir de las páginas web institucionales

Articulación estratégica

Las estrategias son las acciones que buscan hacer frente a una situación específica en la que deben participar de manera coordinada las entidades del sistema de priorización. A diferencia de la articulación misional, la articulación estratégica tiene un horizonte temporal más corto y requiere una coordinación más frecuente mediante espacios que permitan a los representantes de las entidades evaluar los avances logrados y realizar ajustes en sus planes.

En la literatura y en los estudios de caso se observan diferentes grados de articulación estratégica. Por ejemplo, la estrategia podría clasificarse como nula cuando se promueven vías rápidas de aprobación del registro sanitario por parte de las ARM, sin considerar las otras instituciones, ni el efecto de estos registros apresurados sobre el resto del sistema y las metas comunes.

La articulación es bidireccional cuando las ARM e IETS se relacionan para facilitar y agilizar el reembolso de ciertas tecnologías (por ejemplo, las de los medicamentos para enfermedades raras) que se implementan a nivel operativo mediante procesos de evaluación en paralelo con el registro sanitario de las ETS y con la definición de precios de reembolso. La articulación también es bidireccional cuando se establecen reuniones de asesoramiento mutuo entre las ARM y los IETS, respecto del diseño y realización de los ensayos clínicos por parte de la industria de tecnologías, o reuniones para discutir asuntos de interés metodológico. Estos son los tipos de articulación que se mencionan con mayor frecuencia en la literatura y en los que ha tenido lugar la mayoría de las experiencias, como se podrá observar más adelante en los apartados sobre articulación en el nivel operativo y de talento humano.

Otro tipo de articulación estratégica se refiere a las decisiones que promueven la competencia entre las distintas alternativas de un mismo medicamento, con el objetivo de mejorar el acceso y teniendo en cuenta que la disposición de competidores puede facilitar precios más bajos en las tecnologías. Un marco regulatorio claro para que las ARM evalúen de forma rigurosa los medicamentos genéricos o los biosimilares, mediante estándares armonizados de calidad que no constituyan barreras innecesarias para la competencia, permitiría a los IETS y ADC estimar los precios más eficientes en el análisis de impacto presupuestal. De igual manera, establecer de forma explícita en los procesos de la ETS la totalidad de competidores o sustitutos que aportan beneficios terapéuticos similares facilitaría el acceso de la población a estos medicamentos, mediante el

establecimiento de un precio de referencia para el grupo de sustitutos. Esta articulación se ilustra en el caso de Omnitrope®, la hormona de crecimiento que fue aprobada en Canadá como medicamento biosimilar.

La definición de las agrupaciones terapéuticas y los precios de referencia es un buen ejemplo de una articulación entre las ARM, IETS y ADC que facilita la alineación con los objetivos del sistema de salud. En estos casos, la ARM, IETS y ADC se coordinan para identificar aquellos grupos terapéuticos que incluyan medicamentos sustitutos para definir mecanismos de reembolso más eficientes y generar guías de uso adecuado. Estas iniciativas de articulación y regulación, llevadas a cabo en países como Alemania, Inglaterra o España, se describen en detalle en el caso de estatinas.

En Brasil existe un caso interesante de articulación estratégica en el que la ARM, ANVISA, juega un rol en el control del gasto. Esta agencia se articula con la *Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos* (CMED) a modo de fijar el precio de los medicamentos antes de su entrada al mercado. En este caso, el precio se establece según el aporte incremental de las nuevas tecnologías frente a las que ya existen en el mercado, de manera que si la nueva tecnología no tiene un aporte incremental debe entrar con el mismo precio que los medicamentos de su familia. En estos casos se facilita la cobertura de nuevos medicamentos, puesto que se pueden incluir en el plan de beneficios con un impacto presupuestario neutro (Vianna, 2014).

Existen importantes oportunidades para mejorar la eficiencia de los sistemas y alcanzar resultados positivos en la salud de la población si las instituciones de los sistemas de priorización logran alinearse entorno a estrategias prioritarias, como el acceso a tecnologías para enfermedades raras, la promoción de la competencia para reducir los precios y ampliar la cobertura y la promoción del uso adecuado de los medicamentos.

Articulación operativa

La articulación en el nivel operativo se refiere a cómo los procesos realizados por las instituciones se conectan entre sí, en especial aquellos que están suficientemente documentados mediante procedimientos estandarizados o manuales que permiten la reproducibilidad y propician la legitimidad de los procesos críticos. Algunos ejemplos son la definición de precios regulados, los manuales de ETS y los procedimientos de

presentación de expedientes para el registro sanitario. En estos casos solo se requieren ajustes para mejorar la conexión entre la terminación de un proceso en una institución y el inicio del siguiente proceso en otra. Otra opción es que se ajusten los procesos para que no sean secuenciales, sino paralelos y así se reduzca el tiempo de su realización. Para casos menos frecuentes, como el retiro de una tecnología del mercado, existe la oportunidad de estandarizar un mecanismo rápido de comunicación entre todas las instituciones del sistema de priorización.

Existen instancias de articulación a nivel operativo con un grado bidireccional respecto de la revisión conjunta entre las ARM e IETS. En EE.UU., la ARM, FDA, y la ADC, CMS, han firmado un memorando de entendimiento para abordar temas de articulación, entre ellos la revisión en paralelo (Office of the Federal Registers, 2010) (FDA, 2011) (US Government Printing Office, 2011). En Canadá el fabricante puede solicitar una evaluación de tecnología al IETS¹² 90 días antes de que la ARM de Canadá, HC, emita su decisión. Para esto el fabricante debe autorizar a la HC a compartir información de su solicitud con el IETS. Si la HC no concede el registro sanitario, la evaluación se suspende (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2012). La mitad de los medicamentos oncológicos revisados por el IETS se evaluaron antes de tener licencia (PAN, 2013). Desde el 2011, en Australia también es posible solicitar al IETS, PBAC, que evalúe una tecnología luego de que el registro haya sido solicitado ante la ARM (*Therapeutic Goods Administration, TGA*), sin tener que esperar la decisión de esta agencia. Para esto el PBAC debe comunicarse con la TGA para no publicar su decisión hasta que esta última no lo haya hecho primero (Frondsall, *et. al.*, 2012) (Australian Government, 2011)

Estos mecanismos generan un debate sobre la conveniencia de que estas medidas se lleven a cabo sin que medien procesos de priorización basados en las necesidades, en especial, cuando se trata de nuevas tecnologías (Vines, 2009). Así mismo, se cuestiona la seguridad y pertinencia de las autorizaciones rápidas de estos productos (BMJ, SF) (Forbes, SF) sin considerar primero los mecanismos de definición de precios y los efectos sobre la equidad en el gasto público y de bolsillo, en especial, en los países con alta judicialización.

¹² Para los medicamentos no oncológicos la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* CADTH y para los medicamentos oncológicos el *pan-Canadian Oncology Drug Review* CODR.

En Australia, para el caso de las prótesis se está estudiando la posibilidad de que la ARM y el IETS se coordinen y realicen evaluación en conjunto, dado que utilizan la misma información (Australian Orthopedic Association, SF). Debido a que en este país existen varios IETS que investigan distintos tipos de tecnologías, surgen necesidades de articulación específicas en algunos procesos. Por ejemplo, al momento de aprobar las tecnologías híbridas o codependientes, aquellas que se componen de distintos tipos de tecnologías (como los estents medicados), así como al momento de realizar la vigilancia postmercado de estos productos. Como un primer paso para lograr esta acción conjunta en Australia se ha analizado la posibilidad de crear un sitio web unificado (PBAC, 2009).

En el nivel operativo de la articulación existen diversas oportunidades. Como lo veremos más adelante, los casos de bevacizumab y drotecogina ayudan a ilustrar la articulación que debería ocurrir en las instituciones con relación a la cancelación de una indicación o el retiro de un medicamento del mercado. Aunque estas situaciones son menos habituales que la aprobación de una nueva tecnología, también merecen la atención de los sistemas de priorización dado su impacto en los resultados en salud y el efecto que producen sobre el gasto público.

Existen otros eventos en los que puede resultar útil coordinar los procesos. Por ejemplo, las ARM pueden informar a los IETS cuándo deberían llevar a cabo revisiones en virtud de nueva información aportada por el fabricante, por los resultados de la vigilancia tecnológica (farmacovigilancia) o por los cambios en el uso de una tecnología en el contexto de la práctica clínica (PBAC, 2008).

La desactualización de las ETS frente a la información de la que disponen las ARM es un tema de importancia. En la UE se ha reportado que las guías del NICE para el manejo del déficit de atención se encuentran desactualizadas contra los eventos adversos conocidos por la EMA, como el riesgo de suicidio que se describe en el resumen de un producto aprobado por esta última (Savil, 2012).

Lograr que el sistema de priorización se comporte de manera predecible, produciendo respuestas que cumplan siempre con tiempos y criterios de calidad es difícil, pero la reducción de discrepancias y problemas de alineación depende de que los procesos estén adecuadamente estandarizados y conectados. Aunque las instituciones tienen documentadas sus actividades más habituales, aún es posible mejorar la conexión entre el inicio y el cierre de cada proceso en el que participan distintas instituciones del

sistema. En los procedimientos poco habituales existe la oportunidad de estandarizar los mecanismos de decisión y comunicación.

Capacidades técnicas

Articulación en información

Las instituciones de los sistemas de priorización son consumidores y productores de información. Los productos de las instituciones, tales como los registros sanitarios, evaluaciones de tecnología y decisiones de cobertura, son en definitiva información, pero además de estos productos finales, las instituciones manejan otro tipo de datos que podrían clasificarse como información de entrada e intermedia.

En muchos casos las instituciones no articulan la información, no divulgan sus productos o lo hacen de una manera que no satisface las necesidades de las demás instituciones, es decir, ofrecen formatos difíciles de usar y plataformas en las que la búsqueda no es una tarea sencilla.

Una articulación de grado unidireccional a nivel informático implica que las instituciones se reconocen como parte del sistema de priorización en el que existen otras entidades para las cuales la información generada es importante, por lo que la compartirían sin restricciones y mediante mecanismos de búsqueda que faciliten la consulta de los productos que realizan. Luego, dando un paso adelante, podrían compartir la información que es insumo de sus procesos, como la información original presentada por los fabricantes o comercializadores, o los comentarios realizados por los actores en el desarrollo de una evaluación. Un paso adicional sería compartir la información intermedia como actas de reunión o informes internos.

En una articulación bidireccional las instituciones deberían dialogar a fin de identificar sus necesidades específicas respecto de sus contenidos y publicar su información con base en estas necesidades. En este sentido, la red de IETS europeos (*European Network for HTA EUnetHTA*) ha estado trabajando con la ARM de la Unión Europea, la EMA, para que su reporte de evaluación de tecnologías denominado *European Public Assessment Report (EPAR)* responda a las necesidades de los IETS (High Level Pharmaceutical Forum, 2008) (EMA, 2011, 2012 y 2013). Anteriormente este reporte no tenía en consideración las necesidades los IETS.

Una articulación coordinada a nivel informático permitiría que algunas actividades fundamentales se centralicen para reducir discrepancias y eliminar reprocesos, como por ejemplo la codificación de tecnologías. Esta actividad debería realizarse por parte de la ARM en la entrada de la tecnología y para responder a las necesidades de todo el sistema de priorización. La codificación centralizada en la ARM atendería a las necesidades de todo el sistema, desde el registro hasta la prescripción de medicamentos.

Así mismo, el formato del archivo en el que se divulga la información también afecta el nivel de articulación. Por ejemplo, si una ETS se divulga mediante un formato de imagen, en el que no es posible buscar, ni seleccionar, ni copiar texto, se dificulta su acceso. Un punto intermedio sería publicar la información en un formato en el que el texto se pueda buscar y seleccionar. De todas maneras siempre se puede ir más lejos, la información podría publicarse en formatos estandarizados que pueden ser leídos por sistemas de información y no solamente por humanos, lo que facilitaría la automatización, la reducción de tiempo y la concentración de esfuerzos alcanzando un mejor funcionamiento del sistema de priorización.

El medio utilizado para divulgar la información también afecta la articulación. Por ejemplo, los datos pueden publicarse en CD o en internet, mediante un proceso manual o automático. En un proceso automático, la información se divulga mediante protocolos informáticos preestablecidos que pueden ser automatizados. En general, los procesos manuales implican que la información tenga que duplicarse en las otras instituciones para su uso, mientras que los sistemas automáticos, además de estar siempre actualizados, permiten hacer cruces y procesamientos de información, dado que de manera sencilla el sistema de una institución se conecta por internet a la base de datos de otra entidad y consulta la información que necesita. Estas interacciones están sujetas a los perfiles de uso, las licencias legales y las condiciones de confidencialidad. En general entre menos restricciones se le asignen a la información, mayor será el valor que se pueda obtener de ella.

En definitiva, existen muchas oportunidades de articulación de la información y de los sistemas informáticos entre las entidades. Considerando los roles de estas instituciones, las necesidades del sistema de priorización y las metas de salud; estas oportunidades van desde aquellas más básicas, como disponer información en las páginas web para realizar consultas, hasta aquellas más complejas, como establecer

perfiles de usuarios para acceso a información de mayor nivel de complejidad y confidencialidad.

Articulación del talento humano

Todo el sistema de priorización funciona con base en el talento humano, por lo que los resultados obtenidos dependerán de las competencias e independencia de las personas que ejecutan las tareas. Ante un grado cada vez mayor de especialidad y experticia en las ciencias biomédicas, el talento humano puede ser escaso en algunos temas específicos, por lo que las acciones dirigidas a compartir el talento humano pueden ser de gran utilidad para desarrollar tareas puntuales y para transferir capacidades técnicas. Para que se dé una adecuada articulación en este nivel se debe cuidar la objetividad e independencia de los profesionales y controlar los conflictos de interés.

En un primer grado de articulación las instituciones pueden compartir la experticia de su personal para el desarrollo de actividades altamente especializadas, como la evaluación de nuevas tecnologías o el uso de técnicas analíticas de vanguardia. Un banco o *pool* de expertos con experticia en distintas áreas puede apoyar el desarrollo de tareas específicas. Estos expertos pueden clasificarse en especialidades clínicas (hematología, pediatría, neumología, etc.), o en especialidades tecnológicas (hemoderivados, biotecnológicos, opioides, etc.). Esta estrategia de crear un *stock* de especialistas ha sido utilizada por la EMA y la TGA (Vaca, *et. al.*, 2013). En países con sistemas de ciencia, tecnología e innovación como Colombia un banco de expertos puede conformarse a partir de un banco de currículos de los investigadores¹³.

Un mayor grado de articulación lo constituye el asesoramiento conjunto entre las ARM e IETS a la industria en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos. Por ejemplo, en Australia se realizaron las primeras reuniones (reportadas) de asesoramiento conjunto al fabricante de una tecnología en el diseño de estudios clínicos, a modo de afinar el diseño de los ensayos clínicos fase III de sus tecnologías, en respuesta a las necesidades de las agencias (Wonder, *et.al.*, 2010). En la Unión Europea también se ha iniciado un piloto para lograr la articulación temprana de las partes interesadas en el desarrollo de los productos farmacéuticos (ARM, IETS, grupos de pacientes y los pagadores) (Picciotto, 2004). En el *Reino Unido*, la ARM nacional (*Medicines and Healthcare Products*

¹³ Ver <http://www.colciencias.gov.co/scienti>

Regulatory Agency MHRA) y el IETS (*The National Institute for Health and Clinical Excellence NICE*) anunciaron en el 2010 un programa de asesoramiento conjunto para el desarrollo de ensayos clínicos (MHRA, 2010). Esto no implica que las recomendaciones de las entidades no puedan diferir, aunque se espera que en general sean coherentes (Koban, 2010).

La articulación del talento humano también puede estar alineada con los principios de imparcialidad e independencia de los funcionarios públicos mediante la definición de políticas y mecanismos para controlar los conflictos de interés. Esto es importante para la coherencia del sistema, puesto que si las decisiones de las instituciones son imparciales es más probable que sean coherentes.

La articulación a nivel de talento humano permite aprovechar mejor el talento especializado que en algunos casos puede ser escaso, y además, mejorar la coherencia del sistema a través la implementación de políticas que controlen conflictos de interés. Esto además permite la coherencia de las decisiones.

3. La articulación en la práctica: estudios de caso

En esta sección se aplica el modelo conceptual y, en particular, los niveles de articulación allí identificados para analizar cuatro casos de medicamentos en los seis sistemas de salud seleccionados. Los casos analizados son el bevacizumab, la hormona de crecimiento humano (Omnitrope®)¹⁴, la drotecogina y las estatinas en los sistemas de Australia, Brasil, Ontario¹⁵ (Canadá), Colombia, Estados Unidos y el Reino Unido. La Tabla 2 describe las entidades o instituciones de los sistemas de priorización de los países seleccionados, todos ellos con planes explícitos de cobertura a excepción del Reino Unido. Todos los países analizados cuentan con una institución que realiza el proceso de evaluación de tecnologías¹⁶.

¹⁴ El nombre Omnitrope® se escribe con mayúsculas y símbolo de marca registrada, pues corresponde a una marca específica de hormona de crecimiento. El caso tratado en la nota se refiere a ese producto. En particular. Para los demás casos se usará el nombre no propietario del principio activo, que se escribe sin mayúscula.

¹⁵ En Canadá existen múltiples subsistemas de salud, pues cada una de las trece provincias tiene su propio plan de beneficios y autoridad decisora. De estas se escogió la provincia de Ontario, que es la más poblada ya que residen el 39 % de los canadienses, y es la sede de la capital del país.

¹⁶ La agencia regulatoria del Reino Unido es *The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) fundada en 2003. Además de los registros aprobados por la MHRA, el Reino Unido reconoce los registros otorgados por la *European Medicine Agency* (EMA) fundada en 1995 mediante el procedimiento centralizado de aprobación. Los registros sanitarios de los casos estudiados fueron aprobados a través de la EMA y no de la HMRA, por tal motivo la agencia ARM que se considerará para el Reino Unido en el análisis es la EMA.

Tabla 2 Sistemas de priorización seleccionados

País	Sistema o subsistema	Beneficios explícitos plasmados en:	Registros sanitarios	Organo a cargo de		
				Evaluación	Deliberación	Decisión
Australia	Medicare	Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Therapeutic Goods Administration (TGA)	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)		Minister for Health
Brasil	Sistema Único de Saúde (SUS)	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)		Ministério da Saúde
Canadá, Ontario	Ontario Health Insurance Plan	Ontario Drug Benefit Program	Health Canada (HC)	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review pCODR	Canadian Drug Expert Committee (CDEC)	Ministry Of Health And Long-Term Care
Colombia	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS)	Plan Obligatorio de Salud (POS)	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS)	Ministerio de Salud y Protección Social (desde 2011)	
Estados Unidos	Medicare y Medicaid	Part A, Part B, Part C, Part D.	Food and Drug Administration (FDA)	Centres for Medicare & Medicaid Services (CMS)		
Reino Unido	National Health System (NHS)	NA ¹	European Medicines Agency (EMA)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)		

1: En el Reino Unido existe una canasta implícita definida por las decisiones del NICE, y también un catálogo farmacéutico con inclusiones y exclusiones explícitas.

Fuente: elaboración de los autores

3.1. Bevacizumab: articulación y coherencia en la configuración misional y operativa

El caso de bevacizumab permite discutir varios aspectos relacionados con la articulación misional y operativa de las ARM, IETS y ADC. El nivel misional es útil para analizar cómo las instituciones del sistema de priorización compaginan sus misiones para definir la autorización y reembolso de indicaciones *off label*, cuando estas son de utilidad en términos de salud pública. Mientras que en el nivel operativo el caso de bevacizumab permite observar cómo la articulación de los procesos institucionales es necesaria para la aprobación de segundas indicaciones y la cancelación de indicaciones aprobadas.

Restricciones misionales: las restricciones para la aprobación de la indicación *off label* de bevacizumab

Actualmente en la mayoría de los sistemas de priorización, el reembolso está sujeto a las decisiones de la ARM: solo se pueden reembolsar con recursos públicos aquellos medicamentos e indicaciones que cuentan con un registro sanitario. Esto es coherente con la priorización del gasto de salud en razón de que no deberían reembolsarse indicaciones que no hayan demostrado la seguridad y eficacia necesarias para obtener un registro sanitario. Sin embargo, se da el caso en el que la indicación de un medicamento sea segura y eficaz pero no cuente con un registro sanitario porque el fabricante no lo ha solicitado ante la ARM. Esto sucede con el bevacizumab para uso oftalmológico, en el que el reembolso suele no autorizarse por razones administrativas y no por motivos de seguridad y eficacia (el titular del registro no lo solicita). Esto ocurre a pesar de que existe evidencia sobre su utilidad. Esta situación es indicativa de posibles imperfecciones en la articulación e ineficiencia en el proceso de toma de decisión entre las ARM, IETS y ADC.

Tradicionalmente solo los fabricantes o comercializadores tienen facultades para registrar indicaciones de un medicamento ante la ARM, ya que al ser estos quienes se lucrarán con la comercialización de la tecnología, deben asumir los costos de la recopilación y presentación de la evidencia para el registro. Sin embargo, existen situaciones en las que el comercializador no tiene interés en solicitar el registro de una indicación, a pesar de que existe evidencia acerca de su eficacia y seguridad. Esto puede restringir las opciones terapéuticas para los pacientes (en caso de que no existan más opciones o estas sean inaccesibles por su costo) y, adicionalmente, puede tener un efecto importante sobre las finanzas del sistema de salud, puesto que limita la competencia por precios entre medicamentos sustitutos.

El bevacizumab es adecuado para su administración oftálmica y es una alternativa mucho más económica al ranibizumab¹⁷, por lo que el fabricante del bevacizumab impulsa su uso oftálmico (Savil, 2012) con base en la diferencia de precio frente al ranibizumab (Vaca, *et. al.*, 2011) y desaconseja el uso de este (PBAC, 2008). A su vez, el titular del medicamento ranibizumab ha iniciado acciones legales en el Reino Unido para que no se emplee el bevacizumab en la indicación oftalmológica (degeneración macular asociada a

¹⁷ El NICE también consideró que el bevacizumab es un comparador válido del ranibizumab y otros fármacos para la AMD, y que no existe evidencia de una eficacia incremental del ranibizumab frente al bevacizumab (Australian Government, SF).

la edad - AMD-) (Novack, 2013) (Cosgrove, 2012)¹⁸, argumentando riesgos para la salud pública.¹⁹ Cabe notar que estos riesgos no pudieron ser demostrados, por lo que Italia sancionó al productor por conducta anticompetitiva con una multa de 180 millones de euros (Taylor, 2010).

Es meritorio notar que el uso oftálmico del bevacizumab es el uso *off label* documentado más frecuente. Sin embargo, debido a que el titular del registro no ha solicitado ante ninguna ARM la aprobación de esta indicación (PBAC, 2008), y como este proceso solo puede ser iniciado por el laboratorio titular, ninguna de las ARM estudiadas lo ha incluido en sus fichas técnicas ni en su sistema de información. Esta situación obliga a plantearse si limitar la solicitud de aprobación de indicaciones al comercializador o fabricante de una tecnología es la solución institucional más eficiente, en vista de que el objetivo de un sistema de priorización es, en gran medida, maximizar el nivel de salud obtenible con los recursos de los que dispone.

A modo adicional, en los casos estudiados se encontró, por ejemplo, que a pesar de que el NICE reconoció la eficacia del bevacizumab para el tratamiento de AMD, no ha realizado una evaluación de este medicamento para esta indicación que le permita recomendarlo para ser cubierto explícitamente con recursos públicos. En cambio recomendó el ranibizumab, basado en un descuento confidencial que realizaría la farmacéutica (Australian Government, SF). Por su parte, ANVISA, la ARM de Brasil, revisó el uso oftálmico del bevacizumab y concluyó que, si bien hay diferencias químicas entre bevacizumab y ranibizumab, pueden considerarse equivalentes terapéuticos (Marin, 2009). Sin embargo, este análisis no ha logrado la aprobación y reembolso de las indicaciones oftalmológicas del medicamento. Lo anterior ilustra la necesidad de una articulación misional a fin de que todos los pasos que se enmarcan dentro del proceso de priorización estén orientados hacia objetivos comunes, lo que permitiría no solo la coherencia y eficiencia de los sistemas de salud, sino la consecución de metas sanitarias.

La falta de autorización de las ARM para indicaciones oftalmológicas del bevacizumab contribuye a que su uso no sea más amplio en AMD, lo que impacta

¹⁸ Esta acción tuvo lugar luego de que un grupo de clínicas empezó a recomendar bevacizumab. La acción legal fue retirada por el fabricante luego de haber reducido el precio de ranibizumab y entonces las clínicas volvieron a recomendarlo (EMA 2005)

¹⁹ Uno de los principales argumentos en contra del uso oftalmológico de bevacizumab es el riesgo de contaminación, puesto que en la presentación comercial la cantidad es mucho mayor a la necesaria para una dosis en la indicación oftalmológica, por lo que es necesario reenvasar el medicamento. Sin embargo, el NICE ha afirmado que si este procedimiento se realiza de una manera adecuada no debería existir un riesgo considerable (Australian Government, 2013).

económicamente en los sistemas de salud. Por ejemplo, si en *Medicare* se usara bevacizumab en vez de ranibizumab, se hubieran ahorrado, para el año 2009, USD 1.100 millones de recursos del sistema de salud y los usuarios hubieran ahorrado USD 275 millones en concepto de copagos (Produraduría da Republica Em Minas Gerais, 2008)²⁰. En Canadá el costo de un vial de bevacizumab es de CAD 600 (2009), que puede ser dividido en treinta dosis, con un valor de CAD 20 (2009) cada una; mientras que un vial de ranibizumab tiene un valor de CAD 1575 (2009) y puede dividirse en cuatro dosis de CAD 393.75 (2009) cada una (Mezzomo, *et. al.*, 3009). Para el Reino Unido, se estimó en 2012 que el uso de bevacizumab en lugar de ranibizumab ahorraría GBP 84 millones por año.

De las ADC consideradas, solo el CMS ha decidido reembolsar indicaciones *off label* para bevacizumab, incluidas las indicaciones oftalmológicas. El CMS también ha aprobado el reembolso del ranibizumab, por lo que el gasto en indicaciones oftalmológicas se reparte entre estas dos moléculas. En general, en todos los planes de beneficios estudiados las indicaciones *off label* no están cubiertas, es decir, el uso de bevacizumab en AMD no puede reembolsarse con fondos públicos²¹, circunstancia que ha suscitado presiones para lograr su cobertura. Este ha sido el caso de Colombia, donde el poder judicial se ha pronunciado al respecto aceptando el recobro de este uso si así lo sustenta el juicio del médico tratante, a pesar de no estar aprobado por el INVIMA (Social Security Administration, SF).

El caso del uso *off label* del bevacizumab ilustra la importancia de la articulación y la coherencia misional que debe existir entre las ARM, IETS y ADC; ya que en la ausencia de tal articulación hay un uso ineficiente de los recursos humanos, financieros y de tiempo, muchas veces escasos en todos los países. La articulación misional, que orienta el gasto y las acciones de los sistemas de salud, debe promover una serie de procesos concatenados que a su vez generen acciones y medidas en términos de s que permitan la consecución de los objetivos sanitarios que persiguen estos sistemas.

²⁰ Sorprende que, en el momento del informe citado, el CMS tiene poca o nula capacidad de intervención en el tema de los precios,; ni siquiera le es factible pedir descuento, a pesar de las implicaciones económicas de sus decisiones (46).

²¹ En el caso de Canadá se ha estudiado la provincia de Ontario, pero en otras, como Columbia Británica, se ha decidido reembolsar el bevacizumab (Australian Government, 2008)

Restricciones operativas: cancelación de una indicación de uso del bevacizumab

Para ilustrar las restricciones operativas, es decir, aquellas derivadas de la falta de conexión entre los procesos realizados por las instituciones, se analiza la articulación que existe entre la aprobación sanitaria de segundas indicaciones y su implicación sobre la decisión de su reembolso.

El primer ejemplo de lo expuesto en el párrafo anterior, se da en el caso de la indicación del bevacizumab para cáncer de mama que fue cancelada por algunas ARM con base en nueva evidencia científica (Ver Tabla 3 en los casos del INVIMA, FDA y HC). Producto de este proceso, se restringió su reembolso, lo que evidencia una conexión entre los procesos que genera un uso eficiente de los recursos disponibles.

Tabla 3: Segundas indicaciones aprobadas por agencia

ARM	Seno	Pulmón	Sistema Nervioso Central	Riñón	Ovario	Recto segunda línea
ANVISA	✓	✓	x	✓	✓	✓
TGA	✓	x	✓	✓	✓	x
EMA	✓	✓	x	✓	✓	✓
FDA	✓→x	✓	✓	x	x	✓
INVIMA	✓→x	✓	✓	✓	x	x
HC	✓→x	✓	✓	x	x	x

Fuente: elaboración de los autores a partir de los insertos y otras fuentes

Entre los casos estudiados, se identificaron dos posibles procesos que utilizan los países para reembolsar nuevas indicaciones. El más común es un proceso secuencial en el que el IETS solo evalúa las indicaciones aprobadas y las ADC no pueden cubrirlas hasta que no se presenten los resultados de las ETS, lo que implica una fuerte articulación operativa entre IETS y ADC. Australia ejemplifica este proceso frente a la cobertura de segundas indicaciones. Se identificaron en ese país ETS para todas las segundas indicaciones del bevacizumab y en todas las evaluaciones realizadas se encontró que la tecnología no es costo efectiva, por lo que se rechazaron dos solicitudes de reembolso de indicaciones, la de glioblastoma y la de cáncer de pulmón, debido al

beneficio incierto y la altísima razón de costo-utilidad incremental (ICUR por sus siglas en inglés).²²

El segundo proceso de reembolso se ejemplifica con el caso del sistema *Medicare* de EE. UU., en el que se pueden analizar y cubrir indicaciones no aprobadas por la FDA, lo que hace que el proceso pierda coherencia y se desdibuje la misión de cada una de las instituciones.

Por otra parte, en relación con la cancelación de indicaciones y las exclusiones de los PBS, en varios de los casos estudiados se observó coherencia operativa en los sistemas de priorización, puesto que los estudios realizados por los IETS permitieron a las ARM el retiro de indicaciones. Por ejemplo, en el 2008, la FDA aprobó el uso de bevacizumab para el cáncer de seno, en un proceso de aprobación acelerada para medicamentos biológicos (Se le concede acceso al mercado a medicamentos en función de resultados preliminares que deben ser posteriormente confirmados) (Kim, 2015). No obstante, como en los estudios posteriores no se encontró evidencia del efecto beneficioso, pero sí de nuevos efectos adversos, la FDA tomó la decisión de retirar la indicación. Otras ARM, imitaron esta iniciativa y retiraron la indicación de cáncer de seno en el mismo mes (INVIMA y *Health Canada* -HC-). Otras agencias restringieron el uso a la asociación con paclitaxel (ANVISA). Las demás ARM estudiadas no modificaron el registro.

En el caso del *Medicare*, la CMS ya había anunciado su decisión de continuar cubriendo la indicación durante la audiencia pública antes de que la FDA emitiera su decisión (CancerCompass, 2013), en un ambiente de gran presión por parte de médicos y pacientes (Noonan, 2007), y con una cobertura importante de los medios de comunicación (Bankhead, *et al.*, 2013) (Branwen, 2012). Cuando la FDA emitió su decisión, la CMS manifestó que mantendría la cobertura del bevacizumab para cáncer de seno, si bien evaluaría otras opciones (Nature Medicine, 2012). Este caso muestra la falta de articulación institucional en el proceso de priorización, pues un dictamen de la FDA es ignorado por la ADC del *Medicare*. Además tiene otras implicaciones, entre ellas, la dificultad para aplicar las normas contra la publicidad inadecuada o fraudulenta (Seccombe, 2013). Esto sin considerar que los fabricantes tienen la obligación de llevar a

²² Para el caso de glioblastoma, las ETS identificaron un ICUR de AUD 75 000 y en el de cáncer de pulmón uno de AUD 200 000, y se calculó que el impacto presupuestal anual sería de AUD 10 y 30 millones respectivamente para el año 5 (FDA, 2012)

cabo programas de farmacovigilancia en las indicaciones aprobadas, pero no es claro cómo se debe realizar este proceso en las indicaciones canceladas. Esta incoherencia en el proceso de priorización envía mensajes contradictorios al público y a otras instituciones estatales, lo que socava la legitimidad y da lugar a ambigüedades e incertidumbres con respecto a las acciones que deberían realizarse.

Se puede entonces observar que, en un enfoque sistémico en el que las instituciones se encuentran articuladas, las ADC deben respetar el concepto de las ARM y esperar que estas realicen una primera evaluación de la eficacia y seguridad de cada una de las indicaciones. De lo contrario, se facilita la cobertura de indicaciones para las cuales las tecnologías tienen un valor terapéutico escaso o bajo, lo que afecta no solo la coherencia y eficiencia de los sistemas, sino también la consecución de los resultados de salud.

3.2. La articulación en la práctica: aprobación del biosimilar de la hormona de crecimiento Omnitrope® y oportunidades de ampliar la cobertura

En este estudio de caso, se analiza el proceso de concesión del registro sanitario de Omnitrope®²³ por las ARM de los sistemas analizados y la forma en la que se realizó la evaluación y se determinó la cobertura de este, a fin de ilustrar la articulación estratégica en las decisiones que promuevan o tengan en cuenta la competencia entre las distintas alternativas de un mismo medicamento para mejorar su cobertura.

Este caso es relevante dado que los medicamentos biotecnológicos son considerados las tecnologías en salud con mayor dinámica de innovación. En 2014, la FDA aprobó once biotecnológicos, el número más alto de aprobaciones nuevas para un año (BIOPHARMA, 2015) (Miller, 2015). De los primeros 100 medicamentos con ventas

²³ El Omnitrope® es una hormona de crecimiento empleada en niños y adultos con alteraciones del crecimiento, y fue uno de los primeros competidores (biosimilares) aprobados a nivel mundial. Su análisis es relevante por su alto costo y su reto de financiación, de los medicamentos biotecnológicos, para los sistemas de salud en todo el mundo.

Se estima que en el mercado mundial existen unos 150 productos biotecnológicos de los cuales la mitad perdió su patente en 2012 (Observatorio Antitrust, SF). Sin embargo, mientras que en otros medicamentos la entrada de un competidor puede reducir el precio hasta en un 90 %, en los biológicos solo se logran reducciones de precios de entre un 10 % y un 20 % (FDA, 2011). En el 2012, el crecimiento del mercado farmacéutico mundial había descendido hasta alrededor del 2% pero el crecimiento del segmento de los biológicos, a pesar de haber disminuido en comparación con los años anteriores, tuvo un aumento del 8 %, bastante superior a los otros segmentos (NICE, 2013). Para el 2017 se estima que el gasto en biotecnológicos será de un 20 % del total del gasto farmacéutico y sume unos 221 mil millones de dólares estadounidenses. De este monto, solo entre un 2 % y 5 % provendrá de competidores.

mundiales más altas, el 4 % son medicamentos biológicos; y se espera que aumente a un 55 % en 2020 (EvaluatePharma, 2014).

A esto se suma la expiración de patentes. Entre 2014 y 2020, expirarían en EE.UU. las patentes de catorce biológicos con ventas de USD 67.000 millones en 2014, lo que implicaría un aumento en la participación de los competidores en el mercado, en los mercados emergentes en especial (Rickwood, 2011). La entrada de los biosimilares al mercado (también conocidos como biocompetidores, biogénicos o biocomparables) implicará para Europa ahorros en el gasto farmacéutico de un 30 % en 2015 y para Estados Unidos ahorros acumulados de USD 250 billones en la próxima década (BIOPHARMA, 2015). La mayoría de los países ha adoptado regulaciones específicas de aprobación de medicamentos biosimilares (Gaviria, *et. al.*, sin publicar).

En el caso de la hormona de crecimiento Omnitrope®, los países analizados han abordado de manera distinta la realización de la ETS. Se identificaron tres formas: (i) mecanismos abreviados de la ETS, (ii) definición de mecanismos especiales con requisitos particulares, y (iii) aplicación de los métodos convencionales sin ninguna mención a la condición de biocompetidor o biosimilar (Tablas 4 y 5). Aquellos países en donde se promueve la entrada de biosimilares (OMS, 2014), se lo hace mediante procesos que tengan en cuenta todos los comparadores e indicaciones relevantes, y que emitan conclusiones que faciliten a médicos y pacientes la sustitución por el medicamento de menor precio, a fin de mejorar la eficiencia en la asignación de recursos y promover precios más competitivos. Para ello es importante que las ARM, los IETS y las ADC estén coordinados de forma que se le envíe al público un mensaje coherente acerca de la evidencia evaluada y las conclusiones de dicha evaluación.

En este sentido, los sistemas que deseen promover la competencia deberían fomentar la interacción de las decisiones de las ARM, los IETS y las ADC orientadas a fijar precios de reembolso que reconozcan la sustituibilidad entre los medicamentos con la misma sustancia activa, especialmente si se trata de bioterapéuticos similares o competidores. De ser posible, es deseable una articulación estratégica asociada a los medicamentos biotecnológicos, incluidos los biosimilares, con base en políticas farmacéuticas que abarquen elementos como el fortalecimiento de los procesos de evaluación de tecnologías, la regulación de precios y la promoción de la competencia.

Tabla 4: Resumen del proceso de aprobación sanitaria en los países estudiados

PAÍS	TIEMPO EN OBTENER REGISTRO	PROCESO	NUEVA REGULACIÓN PARA BIOTECNOLÓGICOS
ESTADOS UNIDOS	4 años. Aprobada en 2006 tras una demanda ante la Corte Distrital por parte del Fabricante	<ul style="list-style-type: none"> • La solicitud se presenta en 2002. • Varias empresas, entre estas la dueña del Genotropin® (Competidor), presentan una solicitud a la FDA para que se abstenga de aprobar medicamentos biocompetidores a través del proceso establecido para medicamentos genéricos²⁴. • Tras un año de deliberación, la FDA se declara incapaz de tomar la decisión argumentando razones legales y científicas. • En el 2006 el fabricante de Omnitrope® demanda a la FDA ante la Corte. • La Corte ordena a la FDA no dar más evasivas, por lo que la FDA da su aprobación y concluye que si bien el Omnitrope® es muy similar al Genotropin®, esto no implica que independientemente de la complejidad del medicamento biocompetidor, este pueda ser aprobado como genérico. 	La FDA ha definido un mecanismo abreviado para medicamentos biosimilares y otro con mayores requisitos para aquellos productos que deseen demostrar intercambiabilidad con el producto de referencia. (Congreso de Estados Unidos, 1984)
UNIÓN EUROPEA	18 meses. Aprobada en 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Aprobado mediante una reglamentación específica para biotecnológicos (la Directiva 2001/83/EC), que exige pruebas no clínicas y clínicas según cada tipo de molécula. <p>Nota:previo a la emisión de esta directiva, Omnitrope® había sido rechazado (Australian Government, 2011).</p>	La EMA ha desarrollado una serie de manuales para evaluar distintos tipos de productos biotecnológicos según sus características específicas.
CANADÁ	2 años Aprobada en 2009	<ul style="list-style-type: none"> • La aprobación se da con base en el principio de similitud y los biocompetidores pueden ser aprobados con menos pruebas clínicas que los productos de referencia. <p>Nota: Este caso es llamativo, pues se concedieron las indicaciones para adultos basándose en la información del producto de referencia sin que se requirieran ensayos clínicos en adultos. La agencia asumió que, dado que en ambos casos el mecanismo de funcionamiento (fisiológico) del medicamento es el mismo, se podía suponer, con una razonable incertidumbre, que si los ensayos clínicos en niños son similares al medicamento de</p>	Health Canada ha seguido el abordaje europeo

²⁴ El medicamento Omnitrope® fue el primer biocompetidor aprobado por la FDA. Su aprobación se realizó mediante el proceso denominado 505(b) (2). Este fue establecido en 1984 por el *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*, disponible para aquellos productos que sean la versión genérica de un medicamento aprobado bajo la sección 505 del *Food, Drug, and Cosmetic Act*. Por lo tanto, mediante este mecanismo de aprobación solo se pueden admitir los medicamentos seguidores de los medicamentos biológicos de menor número de aminoácidos como las insulinas. Otros medicamentos biológicos han sido aprobados por el *Public Health Service Act* (PHSA) de 1994, o más recientemente, bajo la sección 351, específica para medicamentos biológicos, por lo que sus seguidores no pueden acceder al procedimiento 505(b) (2) (87). Esto hace que el caso de Omnitrope® sea excepcional y que en el futuro la mayoría de biocompetidores deban estar sujetos al procedimiento de la sección 351.

		referencia, el efecto clínico en adultos sería similar ²⁵ . Todas las demás agencias también concedieron las indicaciones en adultos y niños.	
AUSTRALIA	Aprobada en 2004. Fue la primera de las agencias analizadas en conceder el registro a Omnitrope®	<ul style="list-style-type: none"> • La TGA de Australia no diferenciaba entre biocompetidores y genéricos en el momento de la presentación del Omnitrope® • A diferencia de la FDA, la EMA o la HC, no se encontró ninguna mención especial a este medicamento en cuanto a su naturaleza de biocompetidor. • Nota: en el 2013, la TGA modificó la forma de aprobar los biotecnológicos, imitando las políticas la EMA y adoptando varios de sus manuales de procedimientos. 	La TGA ha seguido el abordaje europeo
COLOMBIA	SF	No se encontraron reportes de demoras.	Brasil y Colombia han adoptado un marco propio que permite una ruta específica para la aprobación de biocompetidores. (ANVISA, 2011) (MSyPS, 2014)
BRASIL	SF	No se encontraron reportes de demoras.	

Tabla 5: Resumen de tipo de ETS y decisiones de cobertura en los países analizados

PAIS	TIPO DE ETS	DECISIÓN DE COBERTURA
ESTADOS UNIDOS		<ul style="list-style-type: none"> • En el <i>Medicare</i> y <i>Medicaid</i> no existe una decisión nacional de cobertura del Omnitrope®, pero puede ser reembolsado por la sección D como un medicamento huérfano previa autorización • Para los medicamentos biocompetidores se ha definido un marco general de reembolso de medicamentos (Biologics Price Competition and Innovation Act de 2009) (BPCI Act), en el que cada producto se reintegra a un valor diferente que depende del promedio de los precios máximos de cada producto.

²⁵ "Although, there were no clinical studies conducted with Omnitrope® in adult GHD patients, Health Canada agreed that the use of Omnitrope® in adult GHD patients is supported in consideration of the similar product quality characteristics of Omnitrope® and Genotropin® and the similar pathophysiology of adult GHD to GHD in children." (Fish y Richardson, 2010)

<p>CANADA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En 2009, la CADTH realizó una revisión de tecnología típica (Common Drug Review) y concluyó que los planes de beneficio deberían considerar tener la misma política de reembolso para el Omnitrope® que para los otros productos de hormona de crecimiento (NICE, 2010). Para el 2013 esta era la única ETS de un biosimilar que se había realizado (NICE, 2011)²⁶. • En marzo de 2014 se definió un procedimiento específico para la evaluación de biocompetidores, que se realiza considerando un producto comercial específico y no todas las alternativas comerciales de un medicamento^{27 y 28}. • Al parecer, la CADTH basará su evaluación en ensayos clínicos de eficacia comparativa entre el biocompetidor y el producto de referencia, por lo que se impone una barrera de acceso a la financiación pública. 	<ul style="list-style-type: none"> • No están cubiertos por el plan de beneficios, pero se financian mediante un mecanismo excepcional denominado Exceptional Access Program, dirigido a medicamentos que no poseen evidencia fuerte de eficacia o costo efectividad y para los cuales se realizan acuerdos de precios con los fabricantes²⁹. • El Omnitrope® es financiado desde el 2012. • Para acceder a estos medicamentos se requiere una autorización para cada paciente en particular (NICE, 2012).
<p>AUSTRALIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El PBAC dio el mismo tratamiento al biocompetidor Omnitrope® que a su producto de referencia Genotropin® mediante un procedimiento abreviado de evaluación y cobertura. • A la fecha del presente estudio, e PBAC ha aprobado otros biocompetidores tales como Novicrit® (2010), Nivestim® (2010), Tevagrastim® (2011) y Zarzio® (2013) (NICE, 2009). 	<ul style="list-style-type: none"> • Está Incluido en el plan de beneficios desde 2006 y es financiado mediante un programa especial de medicamentos altamente especializados denominado Sección 100 (NICE, 2005), que financia todas las hormonas de crecimiento³⁰. • Los medicamentos de la sección 100, cuyo precio está regulado, son suministrados bajo estrictos protocolos que son definidos por los comités para cada medicamento En el caso del Omnitrope®, el uso para cada paciente debe ser autorizado por un Comité (NICE, 2008).

²⁶ De los siete productos de hormona de crecimiento, dos, Omnitrope® (NICE, 2012) y Saizen® (Ibid.) han sido evaluados y cubiertos por el programa de acceso excepcional y otros tres: Genotropin (NICE, 2012), Norditropin® (Angus, 2012) y Nutropin® (Savel y Munro, 2012) están siendo evaluados.

²⁷ A pesar de ser una evaluación completa, se diferencia del procedimiento de otros medicamentos en que el patrocinador (fabricante) no debe presentar una evaluación económica sino información de los costos y una mayor participación de los pacientes (Federal Register, 2001)

²⁸ Los productos que deseen acceder deberán asumir el costo de la realización de estos estudios, lo que implicará un costo al fabricante, que se presume será trasladado a la sociedad. a través del precio de venta.

²⁹ Para ser incluidos en este programa el fabricante solicita la evaluación al Comité de Evaluación de Medicamentos.

³⁰ Su inclusión en el programa se efectuó mediante un procedimiento simple que no requería análisis económicos ni otro tipo de evaluaciones, y con el mismo precio que los otros medicamentos de somatotropina ya incluidos.

<p>REINO UNIDO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NICE realiza evaluaciones de todos los productos de un mismo medicamento³¹. • Según los criterios de NICE, una vez efectuada la evaluación, la eficacia de los biosimilares no es necesariamente igual a la de los productos de referencia, pero para el Omnitrope® se disponen de estudios cabeza a cabeza revisados por la EMA que muestran que no existen diferencias (Salah, 2011). • A pesar de determinar la ausencia de diferencias entre los productos de somatotropina, el NICE considera que las recomendaciones sobre biosimilares deben hacerse sobre productos específicos y que la decisión de intercambiabilidad debe recaer en el médico (Durthaler y Miller, 2003). • Más allá de esto, el NICE no ha mostrado interés en desarrollar un procedimiento específico para biotecnológicos (EMA, 2013). 	<ul style="list-style-type: none"> • La autoridad de medicamento nacional del Reino Unido, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) recomienda que los biológicos sean prescritos con su nombre comercial para evitar la sustitución. Estas políticas tienen un fuerte efecto en la competencia y provocan un aumento de los precios.
<p>COLOMBIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El IETS realizó una evaluación de las hormonas de crecimiento para su uso en niños, teniendo en cuenta todos los productos disponibles. También consolidó toda la evidencia sin hacer distinción entre el producto de referencia y su biocompetidor y de esta manera extrapoló la evidencia entre los productos. Este abordaje puede ser el que más favorezca la competencia entre productos 	
<p>BRASIL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El CONITEC no ha evaluado las hormonas de crecimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • No está cubierta por el SUS.

³¹ En el 2010, el Omnitrope® fue evaluado en la guía de evaluación de tecnología (NICE Technology appraisal guidance 188) junto con todos los productos de somatotropina en las indicaciones del retraso de crecimiento en niños, y se llegó a la conclusión de que no existe una diferencia entre los distintos competidores. Sin embargo, en la discusión del comité se expuso de manera explícita que el Omnitrope® es un biosimilar.

3.3. La drotecogina: oportunidades en la articulación estratégica y operativa

El caso de la drotecogina permite estudiar los problemas de recursos y de la articulación a nivel operativo ante el retiro de un medicamento del mercado o la cancelación del registro sanitario, a la vez que posibilita comprender el potencial de una mejor articulación a nivel estratégico.

En cuanto a la articulación operativa, el caso muestra cómo los sistemas de priorización se encuentran poco preparados para responder de manera articulada y organizada al retiro de un medicamento del mercado, y destaca la posibilidad de hacer un uso más eficiente de los recursos del sistema cuando las instituciones cuentan con procesos estandarizados para responder a esta situación.

El caso sugiere reflexionar sobre la articulación a nivel estratégico, en función de los mecanismos de aprobación rápida de nuevas tecnologías y los efectos que estos tienen sobre el sistema, ya sea facilitar o dificultar el cumplimiento de las metas en salud pública.

Articulación operativa luego de la cancelación de un registro

Un sistema de priorización articulado, además de fijar los procesos que debe seguir un medicamento luego de ser aprobado para ser reembolsado, debería definir qué ocurre cuando un medicamento es retirado del mercado. Esto implica establecer una articulación de los procesos en cada una de las entidades para alertar al público sobre el retiro del medicamento y actualizar las decisiones administrativas³².

En el caso seleccionado, las autoridades de los países estudiados respondieron de diferentes maneras y con niveles disímiles de articulación y transparencia al retiro de la drotecogina del mercado mundial. Por ejemplo, se puede observar en el

Tradicionalmente, los medicamentos nuevos se aprobaban con un mínimo de dos ensayos clínicos fase III, pero ante los vacíos terapéuticos en algunas áreas, las

³² La decisión de cancelación debe coordinarse con otros procesos a lo largo del sistema de priorización, como la actualización de las evaluaciones de los IETS para indicar que el medicamento se encuentra retirado, y la actualización de los PBS para suspender la financiación del medicamento, de manera que el personal de salud, los pacientes y el público que recurran a los sitios web de las instituciones del sistema de priorización encuentren información sobre su retiro del mercado.

necesidades y la visibilidad de los pacientes y médicos tratantes, y de los intereses de comercialización de las industrias desarrolladoras de tecnologías, es cada vez más común que los medicamentos nuevos se aprueben con un solo estudio, en algunos casos con uno Fase II (NICE, 2011).

Gráfico que la página web de la EMA mostró el mayor grado de articulación y transparencia, pues allí se encuentra disponible toda la información del medicamento y se añadió una alerta con un color llamativo que informaba sobre el retiro. Adicionalmente, a todos los documentos disponibles se les insertó un texto en marca de agua que indicaba el retiro (Cheema, *et. al.*, 2012). Por su parte, las páginas del NICE y el PBAC contienen solo un resumen de los estudios económicos, ya que los estudios completos fueron retirados. En la página del NICE se anunció que el medicamento había sido retirado, mientras que en la del PBAC, esta misma información no se mostraba de manera evidente. Otras agencias, como la HC y la TAG, quitaron la información del medicamento de sus bases de datos y no fue posible recuperarla, lo que implica la pérdida de estos registros en el proceso de priorización. En el marco de las búsquedas realizadas, la página de la FDA genera mayor incertidumbre, ya que a pesar de contar con la información, no comunica de forma destacada que el medicamento ha sido retirado del mercado.

En Colombia, el caso permitió ilustrar las brechas en la articulación a nivel operativo entre las instituciones del sistema de priorización y las demás entidades del sistema. Por ejemplo, aunque se emitió una circular que recomendaba no iniciar el tratamiento con drotrecogina y suspender los tratamientos en curso, dentro del INVIMA, los registros sanitarios solo perdieron vigencia siete meses después de la carta (según la fecha que figura en la base de datos de registros sanitarios).

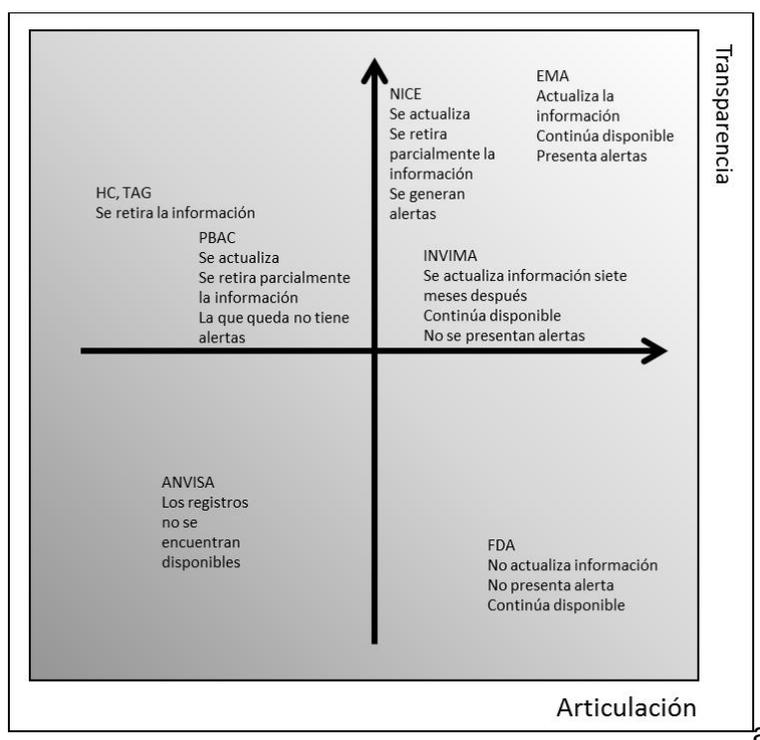
En cuanto al presente caso, hasta aquí se concluye que aunque varios procesos pueden funcionar correctamente, si estos no se conectan con aquellos implementados por otras entidades, se genera incertidumbre, una situación de ineficiencia en el sistema de priorización y, especialmente, un riesgo para la población.

Por otra parte, la drotrecogina fue aprobada a través de una vía rápida en algunos países. Esta vía es un mecanismo establecido a fin de facilitar la disponibilidad de medicamentos en áreas terapéuticas críticas. Este mecanismo de aprobación de innovaciones tiene repercusiones en el sistema de priorización, en la búsqueda de articulación entre las

entidades y entre estas con las políticas farmacéuticas y las metas de salud; y estos efectos que deben ser discutidos por las entidades que forman parte del sistema de priorización.

Tradicionalmente, los medicamentos nuevos se aprobaban con un mínimo de dos ensayos clínicos fase III, pero ante los vacíos terapéuticos en algunas áreas, las necesidades y la visibilidad de los pacientes y médicos tratantes, y de los intereses de comercialización de las industrias desarrolladoras de tecnologías, es cada vez más común que los medicamentos nuevos se aprueben con un solo estudio, en algunos casos con uno Fase II (NICE, 2011).

Gráfico 1: Reacción ante el retiro del mercado de la drotecogina



Fuente: elaboración propia

La FDA fue la primera AMR donde se presentó y aprobó la drotecogina para el manejo de pacientes con sepsis.³³ El medicamento fue aprobado tras nueve meses de estudio, mediante un procedimiento de aprobación rápida (*fast-track*), con base en el

³³ La sepsis es una inflamación generalizada del cuerpo frecuentemente causada por infecciones graves

supuesto de que era innovación que podría salvar la vida de pacientes críticos, según los resultados del ensayo clínico PROWESS.

Por su parte, una vez obtenidos los respectivos registros sanitarios, el PBAC y el NICE realizaron evaluaciones para decidir de manera explícita la financiación de la drotecogina. En ambos casos el resultado fue positivo ya que se halló que la tecnología era segura y eficaz, con una buena relación costo efectividad, por lo que se decidió reembolsarla en la indicación aprobada por las ARM. También fue incluida en el *Medicare* de EE.UU. para reembolso parcial bajo la norma *Benefits Improvement Act of 2000* (BIPA)³⁴.

Posteriormente, varios ensayos clínicos en pacientes pediátricos con sepsis severa y en adultos con sepsis con bajo riesgo de muerte no lograron replicar los beneficios encontrados en el PROWESS; en cambio, ratificaron el sangrado, el principal evento secundario descrito. La EMA solicitó un ensayo clínico confirmatorio del beneficio de este medicamento biotecnológico en 2007, estudio que se denominó PROWESS-SHOCK (N=1680). A causa de los resultados negativos del estudio, en octubre de 2011 el fabricante del medicamento anunció su retiro del mercado mundial; y el estudio fue publicado siete meses después (ANVISA, 2008).

El caso de la drotecogina plantea algunas preguntas sobre la articulación en el nivel estratégico, las estrategias que adoptan las ARM y sus repercusiones en el sistema de priorización y en el sistema de salud. La drotecogina fue aprobada mediante una vía rápida que es parte de una estrategia para facilitar el acceso de nuevos medicamentos a cambio de afrontar un mayor nivel de incertidumbre sobre el medicamento. En países de bajos y medianos ingresos esto puede generar un flujo de recursos hacia tecnologías de alto costo, en perjuicio de tecnologías comparadas más económicas. Es importante tener en cuenta este punto cuando se referencian las decisiones de las ARM de Europa y Estados Unidos debido a que las ARM en países de medianos ingresos suelen guiarse por las ARM de países de altos ingresos. Por tanto, las ARM en los países de medianos ingresos no siempre consideran si se obtuvo el registro por una vía rápida o con el pleno

³⁴ Antes de esta norma los hospitales solo podían recibir el pago según el grupo relacionado de diagnóstico (DRG) que se le asignara a la hospitalización de un paciente. Esta norma permitió que el *Medicare* reembolsara parcialmente a los hospitales el costo de algunos servicios y medicamentos suministrados intrahospitalariamente (Högel y Gaus, 1999), siempre y cuando el medicamento se emplee según las indicaciones y contraindicaciones aprobadas por la FDA (Obama, 2009). La drotecogina fue el primer medicamento aprobado según este beneficio (Barlas, 2006). Esta norma se introdujo con el propósito de generar incentivos en la adopción rápida de innovaciones, por lo que se estableció la condición de que fueran nuevas tecnologías que produzcan una mejora sustancial. Por último, fue motivado por lo que manifestaron los hospitales: que el gran desarrollo de la tecnología de los años 90 no se acompañó de un incremento en los pagos.

de requisitos, ni si se pidieron estudios adicionales para confirmar la eficacia o descartar un riesgo mayor, lo que puede afectar los resultados del sistema de salud.

Este caso también plantea la necesidad de que el sistema de priorización revise sus procesos a la luz de los resultados obtenidos. En el caso de la drotecogina, se debería considerar si las vías rápidas para la aprobación de medicamentos nuevos son aceptables desde la perspectiva de la salud pública, si pueden ser generalizables o si más bien deben ser excepcionales y consideradas localmente en función de las necesidades en salud. En todos los casos, se deben observar y analizar los impactos de estas vías de aprobación sobre los sistemas de salud, y considerar los riesgos del financiamiento de la cobertura de una tecnología en particular en una situación de incertidumbre.

Paralelamente, si se establecen mecanismos de financiación alternativos para estos casos, conocidos como acuerdos de riesgo compartido, las entidades del sistema de priorización deberían evaluar la eficiencia, aplicabilidad y replicabilidad de dichos mecanismos considerando la estructura de cada sistema de salud; y sobre todo, reflexionar si las vías rápidas de aprobación de innovaciones responden a las prioridades de los sistemas de salud.

Las respuestas a estas preguntas son específicas de cada sistema pues dependen, entre otras cosas, del costo de oportunidad de la tecnología. No es lo mismo destinar recursos a una tecnología incierta cuando ya se proveen a la población de todas las tecnologías que cuentan con buena evidencia, como podría ocurrir en algunos países ricos, que hacerlo en el contexto de los países de medianos ingresos en los que existen grandes desigualdades en el acceso a las tecnologías básicas.

3.4. Agrupaciones terapéuticas, el caso de las estatinas: articulación para un mejor uso de los medicamentos y la ampliación de la cobertura en salud

Los sistemas de priorización pueden incrementar su eficiencia mediante la definición de precios o valores de referencia para grupos o familias de medicamentos que se consideren sustitutos. Esta aproximación es parte de las estrategias de definición de precios en función de su beneficio terapéutico, similar en todos los casos, cuyo propósito es aprovechar la competencia de precios puesto que se observan los mejores precios en los sustitutos incluidos en la agrupación. Algunos sistemas de priorización emplean esta estrategia con distintos niveles de articulación.

Para la clasificación de los sustitutos en agrupaciones, se observan las características farmacológicas de los medicamentos, en especial su estructura química, su mecanismo de acción y su efecto terapéutico. El impacto sobre el gasto y la forma e intensidad de uso de cada medicamento incluido dependerá del grado de articulación entre las instituciones del sistema de priorización. En este estudio de caso se analizan los esfuerzos que los países están realizando para tal fin.

Las estatinas son un buen ejemplo de un grupo de medicamentos que se emplean para disminuir el colesterol y, cuyo efecto terapéutico es similar. A pesar de que, en general, su precio unitario no es elevado, su frecuencia de uso suele generar un impacto presupuestario importante en los sistemas de salud.

Las decisiones sobre la cobertura de cada estatina y el monto del precio a pagar con recursos del sistema de salud se pueden tomar desde la perspectiva de la agrupación de sustitutos, pues desde la aprobación del primer medicamento del grupo, se desarrollan numerosas nuevas versiones que se comercializan con precios mayores, pero sin que sus ventajas terapéuticas hayan sido documentadas.

En este caso, se analiza el proceso de aprobación de las distintas estatinas por parte de las ARM, la evaluación de los IETS y las decisiones de las ADC, además de la articulación de estas decisiones y las oportunidades de coherencia entre estas.

Aprobación de las estatinas por las ARM

Algunas ARM han exigido o analizado estudios comparativos para aprobar la comercialización de las estatinas. La mayoría de los estudios presentados fueron estudios clínicos de no inferioridad, que determinan que la nueva estatina no es peor que la estatina usada como referencia (normalmente las comercializadas con anterioridad). Algunas ARM han requerido ensayos clínicos comparados de superioridad, que no incluían variables clínicas relevantes como la mortalidad o la disminución del riesgo cardiovascular. Los estudios solicitados son importantes para conocer el valor o lugar terapéutico de cada medicamento que entra al mercado y establecer si es más de lo mismo o representa una ventaja con respecto a lo existente. El requisito de presentar ensayos clínicos debe responder a una razonabilidad desde el punto de vista ético y de eficiencia en el uso de recursos en la investigación clínica.

La información que el solicitante entrega a la ARM es de gran valor para las demás instituciones del sistema de priorización pues permite valorar las ventajas comparativas o aportes de un nuevo medicamento frente a los de la misma familia.

Aunque las ARM revisan comúnmente el desempeño de un medicamento en términos de seguridad y eficacia comparándolo con un placebo, se pueden exigir estudios con comparadores que respondan preguntas de interés para los IETS o las ADC.

Durante la revisión de los documentos presentados a las ARM por los países seleccionados para la aprobación de la pitavastatina, la última estatina comercializada, se estableció que en Canadá no se había presentado una solicitud de registro sanitario hasta 2014, mientras que en Brasil fue aprobada en diciembre del 2012. En Australia y Estados Unidos se presentaron tres estudios de no inferioridad para su aprobación, que se realizaron frente a la atorvastatina, la simvastatina y la pravastatina (MSyPS, 2011).

Evaluación de tecnologías y decisiones de cobertura y reembolso de las estatinas

En los IETS y ADC de los sistemas de priorización analizados se evalúan todas las estatinas, incluso los hipolipemiantes, como grupo de sustitutos para el pago con recursos públicos, considerando el beneficio terapéutico comparado. Se establece la cobertura del grupo completo al precio más eficiente observado. La definición de este precio se convierte en un incentivo para emplear aquellos medicamentos frente a los cuales existe mayor evidencia e historia de uso, de manera que se establece también una señal de uso adecuado.

La tabla 6 describe la cobertura de las estatinas en los países seleccionados. Desde octubre del 2006, Australia conformó un grupo con los medicamentos hipolipemiantes (MSyPS, 2011), que abarca las estatinas, entre otros medicamentos para el manejo del colesterol (Moss, 2013), pero que no incluye la pitavastatina, dado que no ha demostrado ventaja frente a la estatina de referencia del grupo, la simvastatina (Staton, 2011). La agrupación establecida por Australia requiere una articulación muy fuerte entre la ADC, la ARM y los mecanismos de comunicación destinados a médicos y pacientes con el fin de desincentivar el uso de la estatina no incluida en el grupo.

En el caso de Ontario, todas las estatinas están incluidas en el plan de beneficios,³⁵ con excepción de la pitavastatina, que no posee registro sanitario. Los sustitutos de la agrupación están constituidos por las marcas de un mismo principio activo de una misma forma farmacéutica³⁶. La cobertura se define de forma explícita e incluye: i) las diferentes marcas sustitutas de cada estatina, ii) el precio de venta del medicamento, iii) la tarifa de reembolso del gobierno a las farmacias, en el caso de los beneficiarios del seguro público y iv) el precio al que se podrá vender el medicamento de manera privada, es decir, a aquellos que no son beneficiarios del seguro público (Li, 2011) (Yukhananov y Selyukh, 2011). En función de lo expuesto anteriormente, al prestador solo se le rembolsa el costo del producto más bajo de los sustitutos, es decir, el más barato de las marcas de cada estatina (Sullivan, 2011). En sentido estricto, las estatinas no están clasificadas como una agrupación en Ontario, sin embargo, es interesante mencionar que se establecen productos comerciales sustitutos para una misma estatina y que el precio de reembolso es el menor observado, lo que genera incentivos para el dispensador. El mecanismo de Ontario podría aumentar su eficiencia si incluyera en el grupo de sustitutos a todas las estatinas.

El caso de Colombia resulta de especial interés para los países que presentan fenómenos de judicialización de la salud y en los que los sistemas de priorización tienen limitaciones para excluir algunas tecnologías de la financiación pública. En este país, las autoridades identificaron un incremento en el consumo de medicamentos dentro de un grupo terapéutico en las tecnologías excluidas del plan de beneficios. Es decir, que a pesar de que existen alternativas terapéuticas sustitutas para una patología dentro del plan de beneficios, el consumo de aquellas no incluidas aumentaba en precio y en frecuencia. Se ha documentado que si se incorporaba al plan de beneficios un medicamento en particular no cubierto, con alta demanda por vía excepcional como la judicialización, el consumo se desplazaba al sustituto más costoso no cubierto³⁷.

Debido a que la judicialización de la salud permite el acceso a cualquier medicamento excluido del plan mediante decisiones administrativas, la ADC de Colombia,

³⁵ Para dos de ellas, la atorvastatina y la simvastatina, no se cubren todos los productos disponibles en el mercado sino algunos de ellos. Debe tenerse en cuenta que este plan de beneficios cubre productos comerciales específicos (similar al australiano), es decir, no se especifican por principio activo como en el caso del Reino Unido o del plan colombiano.

³⁶ Por ejemplo para la atorvastatina Lipitor® y Sandoz Atorvastatin® o el medicamento "Teva-Rosuvastatin 5mg. Tab.", con Apo-Atorvastatin, Co Atorvastatin y Gd-Atorvastatin.

³⁷ Para ver una discusión sobre este fenómeno puede consultarse el libro Planes de Beneficios en salud de América Latina. Una comparación regional. (BID, 2013)

conformada por el Ministerio de Salud y Protección Social, resolvió incluir las estatinas como un grupo en vez de individualmente. El valor de la agrupación se incluyó en la prima con el precio más bajo observado. La definición de un valor para la agrupación en la prima es una señal concreta para que los terceros pagadores, conocidos como EPS (empresas promotoras de salud), gestionen el consumo y el uso de las estatinas incluidas en la agrupación. Esta decisión tiene la desventaja de disponer de los incentivos únicamente para el asegurador, a pesar de que la decisión de compra en ocasiones se concentra en el prestador, por lo que los pacientes podrían encontrar barreras de acceso. En el marco de esta estrategia, se ha definido un modelo de seguimiento y evaluación en el que los aseguradores reportan los precios y cantidades consumidas de forma que se pueda conocer el impacto de la decisión.

En Estados Unidos existe una directriz nacional para los medicamentos ambulatorios. Cada Estado maneja su propia lista de medicamentos a través de la *Preferred Drug List*, en la que se reconocen familias de medicamentos, dentro de las cuales se definen aquellos que deben utilizarse como primera opción. Si un médico prescribe sin justificación un medicamento de segunda opción, el farmacéutico puede sustituir el medicamento por la primera opción. En el estado de Carolina del Norte, de las ocho estatinas disponibles se han escogido cuatro, que están disponibles en sus versiones genéricas como primera opción y se denominan preferidas. Dentro de las versiones no preferidas se encuentran la pitavastatina y las versiones de marca de las preferidas .

En el Reino Unido, el NICE ha realizado evaluaciones de las tecnologías de las estatinas, comparando la mayoría de las estatinas entre sí (con excepción de la simvastatina y la pitavastatina). Como resultado de dicho proceso, el NICE recomendó el uso de atorvastatina para la mayoría de los casos por ser más costo-efectiva al compararla con las otras opciones de su familia.

Tabla 6. Cobertura de estatinas en países analizados

	Australia	Brasil	Canadá, Ontario	Colombia	Estados Unidos	Reino Unido
Atorvastatina	C	C	C *	C	Preferido	E
Cerivastatina	NC	NE	C	NC	No se menciona	NE
Fluvastatina	C	C	C	NC	No Preferido	E
Lovastatina	NC	C	C	C	Preferido	NE
Pitavastatina	NC	NE	No registrado	NC	No Preferido	NE
Pravastatina	C	C	C	C	Preferido	E
Rosuvastatina	C	NE	C	C	No Preferido	E
Simvastatina	C	NE	C*	C	Preferido	E

Nota: C cubierto, NC no cubierto, E evaluado, NE no evaluado. C En Canadá se cubren solo algunos productos y marcas comerciales. Fuente: elaboración de los autores con base en los siguientes documentos:*

- <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2013/outubro/21/renome-anexos-versao-08-08-2013.pdf>

- Colombia Resolución 5521 de 2013

- <http://www.pbs.gov.au/info/healthpro/explanatory-notes/gs-lipid-lowering-drugs>

Oportunidades de articulación

En los sistemas de salud analizados para el caso de las estatinas se encuentra que las ARM, los IETS y las ADC han comenzado la implementación de estrategias para manejar algunos medicamentos como grupos terapéuticos. Sin embargo, aún es posible aumentar el grado de la articulación y coordinar las estrategias de grupos terapéuticos que las instituciones implementan de manera individual.

Una estrategia de agrupaciones terapéuticas debería comenzar en el primer contacto de las tecnologías con el sistema de salud, es decir, en la aprobación del registro sanitario otorgada por las ARM de manera que cuando el interesado solicite el registro sanitario, la ARM determine si este pertenece a un grupo terapéutico, y de ser así lo evalúe comparándolo con los otros miembros de la familia y con estudios que establezcan si existe o no superioridad. La identificación de un medicamento como parte de un grupo debería enviar señales estandarizadas para que los IETS y las ADC también lo traten como tal, en el caso de los IETS, incluyendo toda la familia en las evaluaciones. Por su parte, las ADC pueden gestionar los grupos de diversas maneras, mediante listados de medicamentos preferidos, definición de precios o tarifas de reembolso por grupos, políticas de sustitución o incentivos para el uso de las alternativas más efectivas y económicas del grupo.

En algunos sistemas de salud como el alemán o el brasilero, se revisa a la entrada si el medicamento representa un aporte terapéutico mayor al de los demás medicamentos de su grupo, y de acuerdo con esto se fijan precios en todo el mercado, de manera que solo aquellos con un aporte terapéutico tengan precios superiores a los del grupo.

La articulación de estrategias para el manejo de grupos terapéuticos por parte de las instituciones del sistema de priorización puede generar sistemas de salud más eficientes. El estudio de caso de las estatinas muestra que las instituciones ya se encuentran avanzando en esta dirección y que es posible profundizar el grado de articulación en pos de estrategias más coherentes y una mayor eficiencia.

4. Conclusiones y recomendaciones

Las tres secciones del documento reafirman la necesidad de pensar la priorización del gasto en salud como un sistema articulado y coherente. Varios países han realizado importantes esfuerzos políticos, económicos y de formación del recurso humano para dar robustez técnica a la toma de decisiones sobre el gasto en salud. La articulación de sus procesos a fin de hacerlas coherentes y ordenadas es un punto crítico, ya que una articulación baja o nula afectaría negativamente el impacto de las decisiones.

A partir del modelo conceptual de la articulación y de los estudios de caso, se puede concluir que la articulación debe entenderse desde varios niveles y dimensiones. De poco sirve que las misiones de las entidades estén alineadas, si no hay comunicación entre los procesos operativos y de gestión. Tanto la unificación de conceptos y procedimientos, como la alineación de las entidades con las metas sanitarias de un país tienen la misma relevancia si se quiere lograr un grado de articulación que impacte en la sostenibilidad, eficiencia y legitimidad de los sistemas de salud.

De la presente nota también emerge como uno de los elementos centrales de la articulación el intercambio oportuno y periódico de información, que se debe dar a través de la consolidación de sistemas de información robustos y transparentes. Las entidades analizadas, las ARM, IETS y ADC, en su mayoría, producen y reciben información de diferentes tipos y con diferentes niveles de desagregación. Esta información resulta útil en

varias etapas del proceso de priorización, y muchos de los problemas que se presentan en la articulación se pueden deber, en gran medida, a que algunos de los actores no disponen de la información suficiente para realizar las actividades que les competen. Intercambiar y compartir información para la articulación no es una tarea fácil, pero debe realizarse si se quiere preservar la solidez y coherencia del sistema de priorización.

Los estudios de caso demuestran que ningún país, sin importar su nivel de desarrollo, ha alcanzado una articulación plena entre sus agencias, es decir, una coordinación alineada. En América Latina, excepto Brasil, donde existe un arreglo institucional interesante que facilita la coordinación, los vacíos de evidencia, información y coordinación, tanto en los procesos de autorización de registro sanitario como en las evaluaciones de tecnologías sanitarias, requieren todavía de una estandarización y sistematización que facilite la articulación de los procesos de priorización. Lo deseable es que los países alcancen un nivel de articulación coordinada, en el que existan, al menos, roles definidos entre las entidades, para que se eviten las duplicidades y se prevengan las incoherencias en las decisiones o en los mensajes de política que se dan frente a los procesos de inclusión de nuevas tecnologías o de permanencia de aquellas ya cubiertas con los recursos públicos de la salud.

A partir de los hallazgos de los análisis de las agencias y procesos, se puede concluir, que en todos los casos y países existen vacíos de evidencia e información cuando se revisan los procesos por separado (autorización de registro sanitario, evaluaciones de tecnología y decisiones de cobertura) y esos vacíos se tornan más críticos en ausencia de articulación, dado que pueden generar inconsistencias e incongruencias y minar la confianza y legitimidad de las decisiones.

Esta nota técnica permitió identificar la escasa documentación que existe sobre la articulación de los sistemas de priorización y sus potencialidades, por lo que la propuesta del marco conceptual que se utilizó en la nota es una herramienta útil para identificar vacíos, fortalezas y oportunidades de mejora en diferentes etapas y niveles del sistema de priorización, aplicable a diversos contextos.

El marco conceptual propuesto permite reproducir este tipo de diagnósticos y análisis en todos los actores del sistema, y posibilita el establecimiento de planes de ajuste y mejora en la articulación de las entidades y procesos de forma que, una vez que se logra la coherencia y el enfoque sistémico entre las agencias del Estado, la articulación con otros actores se facilita y las necesidades en salud de la población se atienden de

forma más efectiva, lo que constituye el propósito central de la gestión del gasto público en salud.

Por otro lado, se recomienda la necesidad de profundizar en la investigación de otros mecanismos más novedosos que permitan la articulación entre los actores del sistema. En un mundo cada vez más interconectado y con más facilidades de comunicación, se debería emplear más la creatividad para garantizar la fluidez en los procesos de toma de decisión.

Por último, con base en los hallazgos de la investigación se recomienda profundizar en algunos temas relacionados con la vinculación de grupos de expertos y los procesos de declaración de conflictos de interés, y el establecimiento de grupos y redes de trabajo para optimizar los intercambios de información y el uso de los recursos.

Referencias bibliográficas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2008. Inhibidores de la angiogenesis para el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad. *Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud* (BRATS).6. III. Recuperado de: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/5e067d004745779b8546d53fbc4c6735/BRATS+6.pdf?MOD=AJPERES>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. 2011. *Informações sobre o uso intraocular do bevacizumabe para o tratamento de Doenças Neo-Vasculares*. Recuperado de: http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/busca!/ut/p/c5/jZDbboJAElafxQcwO6Au5XJdkOV8KKhwQ0CEEpClxbSUpxeT3ko6czX5881kPpSqubvsu66ye827rEVnlODU9JmuAYiyG74poG_DgMkmdQ-CMOcxTuFFEXjSVCNsK1nziPcUdG3n4J3vArh_9Mtc_M_the3LtIGSquX5_ONJuTSjwklqEowTHtoWS4

Angus, D. C. 6 de febrero de 2012. Drotrecogin alfa (activated)...a sad final fizzle to a roller-coaster party. *Critical Care Medicine*. 16 (1), 117.
Australian Government. Sin fecha. Medicines. (En línea) (Citado el: 23 de Septiembre de 2013). *The Pharmaceutical Benefits Scheme*. <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/4400N-7243F>

Australian Government. 2008. Public Summary Documents by Product - Bevacizumab. (En línea) [Citado el: 23 de Septiembre de 2013.]. *Department of health and ageing*. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-bevacizumab-mar08>.

Australian Government. 2011. Law, Deletion of pharmaceutical benefit item. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.
<http://www.comlaw.gov.au/Details/F2011L02697/8f5f595c-79b3-4193-92a6-d33733b4ccaf>.

Australian Orthopaedic Association. 2011. The regulatory standards for the approval of medical devices in Australia. *Australian Senate*
<http://www.medsafe.govt.nz/hot/RecallActionNoticesNew/MetalOnMetalHipImplants/Reg%20Stds%20for%20approval%20of%20med%20dev%20report.pdf>

Bankhead, C. 2013. ASCO: No benefit from Avastin in Glioblastoma. *MedPageToday*. Recuperado de:
<http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/ASCO/39566>.

Barlas, S. 2006. Opening the door to follow-on proteins? *Biotechnology healthcare journal*, 3.

BIOPHARMA: Biopharmaceutical Products in the U.S. and European Markets. 2015. Recuperado de <http://www.biopharma.com/approvals.html>.

Branwen, J. 2012. NHS faces judicial review from Novartis over Avastin. *BBC News Health*. Recuperado de <http://www.bbc.co.uk/news/health-17817945>

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2012. *Removal of Priority Review Criteria for Pre-NOC Submissions*. Recuperado de
http://www.cadth.ca/media/cdr/consult/Removal_priority_review_preNOC_submissions_e.pdf?utm_source=cdm-consult-remove-priority-&utm_medium=vo2-issue-30&utm_campaign=communiqué-09-21-12.

CancerCompass. *Cancer Treatment Centers of America*. Recuperado de <http://www.cancercompass.com/about.htm>

Cheema, P. K. y otros. 2012. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publicly funded drug programs. *Medical Oncology*, 19 (3). Recuperado de <http://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/946/924#t3-conc-19-e165>

Congreso de la República. 2015 Ley 1753 de 2015. *Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018. Art. 72. Pg. 23*.

Congreso de los Estados Unidos. 1984. Public Law 98-417. Disponible en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/STATUTE-98/pdf/STATUTE-98-Pg1585.pdf>.

Cosgrove, J. C. 2012. Medicare: High-Expenditure Part B Drugs. Recuperado de <http://www.gao.gov/assets/650/649459.pdf>.

Department of health & human services, US government. 2011. Communication with Donal M. Berwick Administrator Centers for Medicare & Medicaid Services about Review of medicare part B Avastin and Lucentis treatments for Age-related macular degeneration. <https://oig.hhs.gov/oas/reports/region10/11000514.pdf>.

Durthaler, J.M. y Miller, A. 2003. Hospital inpatient prospective payment system: incorporating new technology. *American Journal of Health Pharmacy*, 60 (6), 15-20.

Eichler, H. G. y otros. 2010. Relative efficacy of drugs: and emerging issue between regulatory agencies and third-party payers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 277-291.

European Medicines Agency (EMA). 2005. Scientific discussion on bevacizumab. S.I.: EMEA. *Committee for Medicinal Products for Human Use*
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000582/WC500029262.pdf.

European Medicines Agency (EMA). 2010. *Pilots of multi-stakeholder consultations in early-stage drug development*. Recuperado de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/10/news_detail_001138.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

European Medicines Agency (EMA). Eunethhta. 2011. *Reporte de la reunión EMA-Eunethhta del 20 de noviembre de 2012*. Recuperado de <http://www.eunethhta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Technical%20Annex1b%20of%20the%20EUnetHTA%20JA%202%20Grant%20Agreement.pdf>

European Medicines Agency (EMA). 2012. *European network for HTA Joint Action 2 (EUnetHTA JA 2)*. Recuperado de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000396/human_med_001160.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

European Medicines Agency (EMA). 2012. Recuperado de <http://www.eunethhta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA-EMA%20f-t-f%20meeting%20summary%2020121120%20Copenhagen%20Denmark.pdf>.

European Medicines Agency (EMA) Eunethhta. 2013. (14 de mayo de 2013). Recuperado de <http://www.eunethhta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA-EMA%20f-t-f%20meeting%20summary%2020130514%20London%20UK.pdf>

European Parliament. 2004. Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Access to European Union law*.

Fish & Richardson. 2010. Biosimilars Legislation Update. *Biologics*. Disponible en: http://www.fr.com/files/Uploads/attachments/biologics/BioLOGICs_Fall_2010-4.pdf

Food and Drug Administration (FDA). 2011. *FDA, CMS launch pilot program for voluntary parallel review of innovative devices*. News Release. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm274833.htm>.

Frøndsøl, K. y otros. 2012. Interaction initiatives between regulatory, health technology assessment and coverage bodies, and industry. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 28, 374-381.

Gaviria, A., y Vaca, C. Sin publicar. El debate de la regulación de medicamentos biotecnológicos: Colombia en el contexto internacional. Revisión del Pan de la Salud 2016

Giedion, U., Tristao, I. y Bitrán, R. 2014. *Planes de Beneficios en salud de América Latina. Una comparación regional*. Banco Interamericano de Desarrollo.

Giedion, U., Muñoz, A.L. y Ávila, A. 2015. Introducción a la serie de notas técnicas. *Serie de notas técnicas sobre procesos de salud*. IDB-TN-837. Banco Interamericano de Desarrollo.

Gutiérrez Sourdis, C. y otros. 2015. Procesos de Priorización explícita en salud: un enfoque sistémico. *Serie de Notas Técnicas sobre Procesos de Priorización*. IDB-TN-407. Banco Interamericano de Desarrollo.

Henshall, C., Mardhani-Bayne, L. y Klemp, M. 2011. Interactions between health technology assessment, coverage, and regulatory processes: Emerging issues, goals, and opportunities. *Policies*, 27, 253-260.

High Level Pharmaceutical Forum. 2008. Final Conclusions and recommendations of the High Level Pharmaceutical Forum
<http://www.anm.ro/ /Final%20Conclusions%20and%20Recommendations%20of%20the%20High%20Level%20Pharmaceutical%20Forum.pdf>. High Level Pharmaceutical Forum.

Högel J y Gaus W. 1999. The procedure of new drug application and the philosophy of critical rationalism or the limits of quality assurance with good clinical practice. *Controlled Clinical Trials Journal*, 20.

IMS Health. 2011. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape.

Instituto Nacional De vigilancia de Medicamentos Alimentos (INVIMA). 2012. Registros concedidos o renovados em 2012. [En línea]
<http://web.sivicos.gov.co/registros/201201.htm>

Kim, C. y Prasad, V. 2015. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate end point and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food and Drug Administration approvals. *JAMA Intern Med*.

Koban, M. U. 2010. Impact of Health Technology Assessment (reimbursement) on considerations for international regulatory strategies (Tesis de maestría, Faculty of Mathematics and Natural Sciences, Rhenish Friedrich Wilhelms University , Bonn, Alemania). Recuperado de
http://dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_koban_m.pdf

Li, V. 2011. Medicare Will Continue to Cover Avastin for Breast Cancer. *The angiogenesis foundation*.

EvaluatePharma. 2014. *World preview 2014, Outlook to 2020*. Recuperado de: <http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltd/images/EP240614.pdf>.

Marin, A. 2009. Ombudsman report. *A vast injustice*. Investigation into the Ministry of health and Long-term care's decision making concerning the funding of Avastin for colorectal cancer patients. *Ontario Ombudsman*.

Medicines and health care regulatory agency (MHRA). 2010 Voluntary parallel scientific advice with NICE and the MHRA (En línea] <http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Medicinesregulatorynews/CON076350>.

Mezzomo Keinert, T. M., Bastos de Paula, S. H. y De Alcântara Bonfim, J. R. 2009. *As Ações judiciais no SUS e a promoção do direito à saúde*. São Paulo : Instituto de Saúde.

Miller, K.L y Lanthier, M. 2015. Regulatory watch: Innovation in biologic new molecular entities: 1986-2014. *Nat Rev Drug Discov*, 14(2), 83-. doi:10.1038/nrd4535.

Ministerio de Salud y Protección Social. 2011 Resolución 4316. *Diario Oficial*.

Ministerio de Salud y Protección Social (MSyPS). 2014. Decreto No 1782. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto_1782_de_2014.pdf.

Moss, A. 2013. Roche likely to pursue Avastin approval in cervical cancer despite niche market-experts. *BioPharm Insight*. Recuperado de <http://www.kantarhealth.com/docs/press-articles/roche-likely-to-pursue-avastin-approval-in-cervical-cancer-despite-niche-market.pdf?sfvrsn=4>.

Nature Medicine. 2012. Beyond cost considerations. *Nature Medicine*, 18, 835. doi:10.1038/nm.2842.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2005. A47 Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in the treatment of acute coronary syndromes. *Technology Appraisal Guidance No. 47*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11470/32442/32442.pdf>.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2007. *Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer*. *Technology appraisal guidance 118*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11612/33930/33930.pdf>.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2008. TA148 Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Technology appraisal No. 148*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12003/40992/40992.pdf>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2010. Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. *NICE technology appraisal guidance 42*. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2010. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Technology appraisal 212*. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta212>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). (2011). A 214 Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer. *Technology appraisal* No. 214. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13342/53167/53167.pdf>.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2012. T112. —. TA242 Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of TA150 and pa. *Technology appraisal* No. 242. Enero de 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Ranibizumab for treating diabetic macular oedema (rapid review of technology appraisal guidance 237). *NICE Technology appraisal* 274. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta274>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Ranibizumab for treating visual impairment caused by macular oedema secondary to retinal vein occlusion. *NICE technology appraisal guidance* 283. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta283>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Technology appraisal* 284. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta284>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Bevacizumab in combination with gemcitabine and carboplatin for treating the first recurrence of platinum-sensitive advanced ovarian cancer. *NICE technology appraisal* 285. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ta285>

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Aflibercept solution for injection for treating wet age-related macular degeneration. *NICE technology appraisal guidance* 294. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294>

Noonan, K. E. 2007. Genetech CEO Defends Differential Cost for Avastin®/Lucentis® Treatment of Macular Degeneration. *Patent Docs: Biotech & Pharma Patent Law & News Blog*. Disponible en http://www.patentdocs.typepad.com/patent_docs/2007/06/genentech_ceo_d.html

Novack, J. 2013. Medicare's Part B Drug Spending Needs An Intervention. Washington D.C.: *Forbes*. Recuperado de <http://www.forbes.com/sites/janetnovack/2013/07/09/medicares-part-b-drug-spending-needs-an-intervention/>.

Office of the Federal Register, Department of Health and Human Services and Health Care Financing Administration (US). 2001. *Medicare Program; Provisions of the Benefits Improvement and Protection Act of 2000; Inpatient Payments and Rates and Costs of Graduate Medical Education*. Recuperado de <https://www.federalregister.gov/articles/2001/06/13/01-14732/medicare-program-provisions-of-the-benefits-improvement-and-protection-act-of-2000-inpatient>

Office of the Federal Register. 2010. *Memorandum of understanding between United States food and drug administration and centers for Medicare and Medicaid Services*. Disponible en <https://www.federalregister.gov/articles/2010/08/11/2010-19772/memorandum-of-understanding-between-united-states-food-and-drug-administration-and-the-centers-for#h-6>

Office of the Federal Register. 2011. *Pilot Program for Parallel Review of Medical Products*, 76(196), 62808-62810. Recuperado de <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2011-10-11/html/2011-25907.htm>

Organización Mundial de la Salud. 2014. Resolución 67.21. *Asamblea Mundial de la Salud, 2014*.

Pearce, A., Kees van Gool, P. H. y Haas, M. 2012. *Australian Health Review Csiro Publishing*, 36(4), 412-418. doi: 10.1071/AH11110. Recuperado de http://www.publish.csiro.au/?act=view_file&file_id=AH11110.pdf.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2009. Health technologies assesment report. *Department of Health*. [En línea] [Citado el: 1 de noviembre de 2013.] [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/htareview-015/\\$FILE/015_Pharmaceutical%20Benefits%20Advisory%20Committee.doc](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/htareview-015/$FILE/015_Pharmaceutical%20Benefits%20Advisory%20Committee.doc).

Picciotto, R. 2004. Background Paper: Policy Coherence and Development Evaluation. Paris: OECD Workshop. Recuperado de <http://www.oecd.org/pcd/31659358.pdf>

Salah, El. 2011. Medicare to continue to cover avastin regardless of what FDA decides. *abcNews*.

Savel, R. H. y Munro, C. L. 2012. Evidence-based backlash: the tale of drotrecogin alfa. *American journal of critical care*, 21(2), 81-83. doi: 10.4037/ajcc2012903

Savil, N. y Bushe, C. J. 2012. A systematic review of the safety information contained within the Summaries of Product Characteristics of medications licensed in the United Kingdom for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. How does the safety prescribing advice compared with national. *PubMed.gov*, 10; 6(1), 2. doi: 10.1186/1753-2000-6-2

Secombe, M. 2013. Australia's Billion-Dollar blind spot. *The Global Mail*.

Social Security Administration. Part E - Miscellaneous Provisions. Definitions of services, institutions, etc. *Compilation of the social security laws*. Recuperado de http://www.socialsecurity.gov/OP_Home/ssact/title18/1861.htm.

Staton, T. 2011. FDA panel votes against Avastin, EMA gives nod., *FiercePharma*. Recuperado de <http://www.fiercepharma.com/story/fda-panel-votes-against-avastin-ema-gives-nod/2011-06-30>.

Sullivan, T. 2011. CMS-FDA Breast cancer and avastin: FDA pulls approval while CMS pays. *Policy and Medicine*. Disponible en <http://www.policymed.com/2011/12/cms-fda-breast-cancer-and-avastin-fda-pulls-approval-while-cms-pays.html>

Taylor, L. 2010. Australia: top 20 cancer drug sales to hit US\$1B by 2018. *PharmaTimes Digital*. Recuperado de http://www.pharmatimes.com/Article/10-03-12/Australia_top_20_cancer_drug_sales_to_hit_US_1B_by_2018.aspx.

The White House. 2009. *Open Government Directive*: Memorandum for the Heads of Executive Departments and Agencies. Disponible en: <http://www.whitehouse.gov/open/documents/open-government-directive>

Tsoi, B. y otros. 2013. Harmonization of reimbursement and regulatory approval process: a systematic review of international experience. *Experts Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 13(4), 497-511. doi:10.1586/14737167.2013.814962

Vaca C, Acosta A, Giedion U, Muñoz A, Vanegas E, Jiménez F, Ávila A, Lemgruber A, Lopert R, Mendoza A. 2013. Vínculo entre procesos de evaluación de eficacia y seguridad en agencias sanitarias y decisiones de cobertura: Referenciación internacional. *Banco Interamericano de Desarrollo: Sector de Protección Social y Ministerio de Salud y Protección Social*.

Vianna, D. 2014. *Evaluación de Tecnologías en salud. El caso de Brasil*. Brasil: Banco Interamericano de Desarrollo.

Vines, T. y Faunce, T. 2009. Assessing the safety and cost-effectiveness of early nanodrugs. *Journal of Law and Medicine*, 16,

Wonder, M., Backhouse, M. y Hornby, E. 2013. Early scientific advice obtained simultaneously from regulators and payers: findings from pilot study in Australia. *Value in health*, 16(6), 1067-1073. doi: 10.1016/j.jval.2013.07.007.

Yukhananov, A. y Selyukh, A. [ed.] Ahn, L., von. 2011. Medicare to still cover Avastin for breast cancer. *Reuters*. Recuperado de <http://www.reuters.com/article/us-fda-avastin-medicare-idUSTRE7AH1RS20111118>