

Maestría en Economía y Gestión de la Salud

Trabajo Final de Maestría

Autora: Sabrina Hnatiw

**EVALUACIÓN DEL IMPACTO FINANCIERO Y EL ACCESO
EFECTIVO A TRATAMIENTOS DE ALTO PRECIO POR LA
INTRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS BIOSIMILARES EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES
PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP - PAMI)
ENTRE EL AÑO 2018 AL 2020**

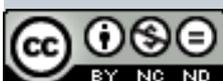
2021

Directora: Mg. Natalia Jorgensen

Co-director: Juan Pablo Delamiel

Citar como: Hnatiw, S. (2021). Evaluación del impacto financiero y el acceso efectivo a tratamientos de alto precio por la introducción de medicamentos biosimilares en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP - PAMI) entre el año 2018 al 2020. [Trabajo final de Maestría, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.

<http://repositorio.isalud.edu.ar/xmlui/handle/123456789/669>



INDICE DE CONTENIDOS:

1. Introducción.

1.1. Presentación.

1.2. Tema/ Problema.

1.3. Contexto.

1.4. Relevancia y Justificación.

2. Planteamiento del Problema.

2.1. Formulación del Problema de la Tesis.

2.2. Objetivos: General y Específicos.

3. Marco Teórico.

3.1. Marco Teórico.

3.2. Hipótesis.

4. Metodología.

4.1. Tipo de estudio.

4.2. Dimensiones, variables, indicadores.

4.3. Universo y características de la muestra.

4.4. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos.

5. Desarrollo (subdividido en los capítulos correspondientes).

6. Conclusiones.

7. Discusión – Propuestas.

8. Bibliografía.

9. Anexos.

Introducción:

1.1 Presentación

La continua aparición de avances tecnológicos en materia de tratamientos y tecnologías sanitarias, brindan cada vez más la posibilidad de dar respuesta a patologías que carecían de respuesta terapéutica efectiva como la Hepatitis C y de mejorar los resultados en salud de las ya atendidas como en el caso del cáncer de mama. La contracara de este fenómeno es el alto impacto presupuestario que puede suscitarse, ya sea porque la tecnología es de un alto precio o porque la población objetivo es amplia. Así se originan dilemas éticos vinculados con la equidad en el acceso y el valor que la sociedad asigna a la atención de los problemas de salud.

El presente trabajo de tesis se propone entender si, en este contexto, los biosimilares proporcionan parte de la solución ampliando el acceso y/o atenuando el impacto presupuestario.

1.2 Descripción del problema

La expansión del uso de medicamentos involucra una paradoja. Por un lado, el uso de medicamentos ha mejorado la cantidad y calidad de vida de la población. Los medicamentos ayudan a paliar, tratar e incluso prevenir la mayoría de las enfermedades. Por otro lado, el creciente uso de medicamentos absorbe cada vez más recursos ya sea por mayores precios o por mayor utilización y, por otro lado, si la cobertura no es universal aumentan las inequidades en el sector salud. (Tobar, Acceso a los medicamentos en Argentina: diagnóstico y alternativas, 2002)

Si bien la protección financiera está cubierta para todos, tal como está organizada resulta excesivamente costosa en relación con los resultados logrados por ineficiencias asignativas, y el acceso resulta inexplicablemente desigual entre los servicios públicos y los de seguridad social o de seguros prepagos, con consecuencias en la equidad global del conjunto

Para una mejor comprensión de la problemática, inicialmente debemos entender como se configura el sistema de salud argentino. La diversidad que presenta el sistema de financiamiento, gestión y atención de la salud en la Argentina se presenta en dos dimensiones: geográfica (descentralización provincial) y por tipo de cobertura (público, innumerables fondos de seguridad social y prepagos). Esto lo hace extremadamente fragmentado.

Es decir, la ausencia de un fondo universal como consecuencia de la descentralización y de la segmentación entre grupos sociales, acota la posibilidad de brindar una cobertura homogénea. Así, la amplitud de los servicios ofrecidos se encuentra relacionada con la

capacidad de pago, ya sea voluntaria o compulsiva, de los aportantes y sus familias. (Maceira D., Agosto 2010)

La necesidad de incurrir en gastos de bolsillo para acceder a servicios de salud o al consumo de medicamentos ha sido ampliamente reconocida como una fuente importante de inequidad y es común definir el grado de inequidad en materia de salud de los países según la participación del gasto de bolsillo en el gasto total. Por lo tanto, las posibilidades efectivas de acceder a servicios de salud oportunos, de magnitud y calidad homogéneas, dependen, entre otros factores, de los niveles de ingresos de las personas, la condición de formalidad en el mercado laboral, el riesgo y la ubicación geográfica de los individuos. (Cetrángolo, 2014)

En el caso de los medicamentos de alto costo se ha logrado una cobertura institucional relativamente alta y más de un 90% de las ventas son a instituciones financiadoras (seguros sociales, seguros privados de salud y gobiernos). Aquí, la inequidad viene asociada fundamentalmente por la dificultad a la que se enfrentan una buena parte de los individuos de la sociedad para adquirir el medicamento que requieren en tiempo y forma, constituyéndose como la principal barrera de acceso.

Por otro parte, durante los últimos años el gasto que generaron registró un incremento anual, muy por encima del registrado por el gasto en salud en su conjunto e incluso que el del gasto en el total de medicamentos. El mayor problema no lo constituye el precio de venta al público sino la falta de transparencia en los precios, dado que las instituciones no pagan el valor definido para venta al público porque son favorecidos por descuentos. Sin embargo, cuando un comprador adquiere el producto no sabe a qué precio lo paga otro comprador. En conclusión, en el segmento de los medicamentos de alto costo el mercado de medicamentos es mucho más opaco que en el resto del mercado de medicamentos. (Tobar, En busca de un remedio para los Medicamentos de Alto Costo en Argentina, Mayo 2012)

El resultante es que los financiadores institucionales deben asignar presupuestos crecientes para garantizar la cobertura de medicamentos de alto costo a la población porque el gasto se incrementa tanto debido a los precios como al consumo.

La eficiencia asignativa, es decir la asignación correcta de los recursos en término de las necesidades, es de vital relevancia para poder minimizar las brechas de acceso a los tratamientos y a su vez garantizar la sustentabilidad de los financiadores.

Contexto

Características del Sistema de Salud Argentino

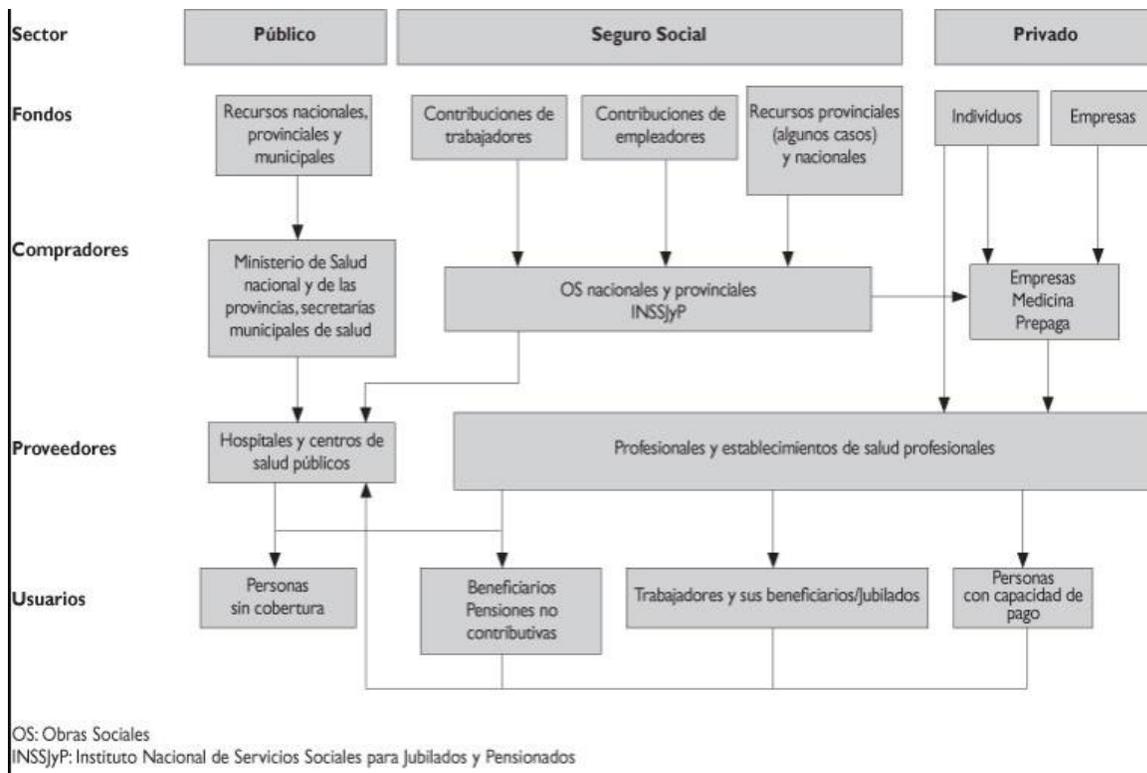
Abordar la problemática de la eficientización de recursos y la ampliación de acceso dentro del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados requiere contextualizarlo como un actor clave, dada la extensa población de afiliados que posee, dentro del sistema de Salud Argentino.

La organización y cobertura del sistema pueden ser presentadas a través de los rasgos distintivos de las distintas instituciones que participan en la producción de servicios de salud, en el aseguramiento y en la gestión entre aseguradores, beneficiarios y beneficiarios.

El sistema de salud de Argentina está compuesto por tres sectores: el sector público, el sector de seguro social obligatorio (Obras Sociales) y el sector privado.

Aproximadamente un tercio de la población posee cobertura pública, mientras un 10% aproximadamente contrata seguros privados. El 57% restante exhibe pertenencia a alguno de los bloques alternativos de seguridad social, sobresaliendo las Obras sociales Nacionales, con más del 34% de la población, las Obras Sociales Provinciales con el 14%, y el Programa de Asistencia Médica Integral (PAMI), dependiente del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP), con proporciones entre el 7 y 8% del total, fundamentalmente personas mayores de 65 años. (Maceira D. , Caracterización del Sistema de Salud Argentino. Debate en el contexto Latinoamericano, 2020)

En el cuadro siguiente se grafica la organización del sistema de salud argentino.

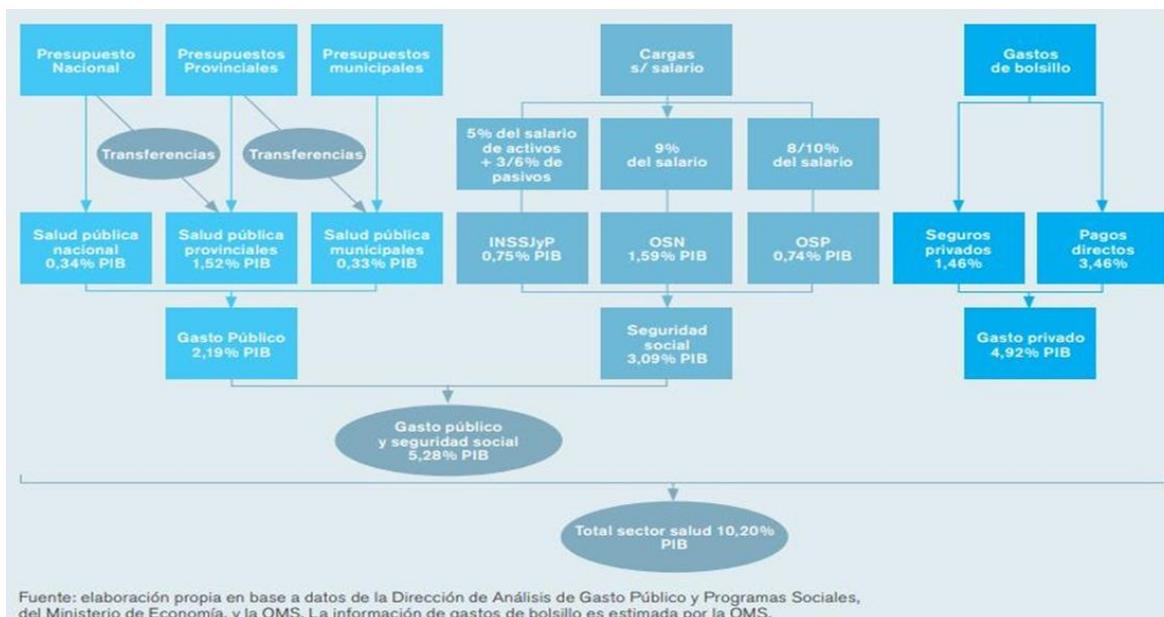


Las Obras Sociales Provinciales (OSPr) son veinticuatro y brindan cobertura a los empleados públicos de cada provincia, y las Obras Sociales Nacionales (OSN) son aproximadamente trescientas, dependientes normativamente de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS).

Como ya se mencionó previamente, esta organización resulta sumamente compleja. En primer lugar, por la organización federal del país, donde las provincias retienen su autonomía para administrar los servicios de salud. En segundo lugar, debido a la segmentación por tipo de cobertura, donde se observa que un grupo de la población tiene coberturas múltiples y de diferente calidad por la superposición de la oferta pública y la cobertura obligatoria de la seguridad social. (Cetrángolo, 2014)

La fragmentación no solo se observa en los niveles de cobertura disponibles para los diferentes subsectores, sino que también se ve reflejada en las variadas fuentes que dispone el sistema para su financiamiento.

Desde el punto de vista del financiamiento intervienen fuentes que se extienden desde impuestos y tasas recogidas por los tesoros nacionales, provinciales y municipales, hasta una parte significativa asociada con contribuciones de la seguridad social (beneficiarios/as y sus empleadores/as). El sistema de seguros prepagos, por su parte, se nutre de pagos directos o compensaciones de los hogares, más allá de los abonos de bolsillo en consultas y copagos. (Maceira D. , Caracterización del Sistema de Salud Argentino. Debate en el contexto Latinoamericano, 2020).



En relación con el gasto, según el estudio de la Dirección de Economía de la Salud de la Secretaría de Gobierno de Salud, en conjunto con la Dirección Nacional de Política Fiscal e Ingresos del Ministerio de Hacienda y la Dirección Nacional de Cuentas Nacionales del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) en el año 2017 el Gasto en Salud Corriente alcanzó el 9,4% del PIB. De ese 9,4% del PIB, el 2,7% corresponde al Gasto Público; el 3,9% al Gasto de la Seguridad Social (incluyendo PAMI) mientras que el Gasto Privado representó el 2,8% restante. (Ministerio de Salud de Nación, 2019)

El Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP)

El Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, más conocido como PAMI (Programa Asistencial Médico Integral) fue creado en 1971 con el objetivo de brindar asistencia médica integral a las personas mayores. PAMI es la obra social más grande de Latinoamérica con alrededor de 5 millones de jubilados y sus familiares a cargo, pensionados y veteranos de Malvinas. (INSSJP, s.f.)

El PAMI es la estructura de seguridad social más importante del país, y constituye una pieza estratégica en la definición de contratos y mecanismos de pago con los prestadores privados y el sector farmacéutico. Su financiamiento proviene de varias fuentes: los aportes de los trabajadores en actividad, equivalente al 5% del salario (3% aporte personal y 2% patronal), el aporte de los pasivos, que varía entre 6% y 3% de sus ingresos, según estos superen o no el haber mínimo, y contribuciones del Tesoro Nacional, que constituyen el 20% de los ingresos. (Maceira D. , Descentralización y Equidad en el Sistema de Salud Argentino, 2005)

El PAMI brinda cobertura a alrededor de 5 millones de beneficiarios que residen en todas las jurisdicciones del país y cuenta con un presupuesto que ronda los \$116.457 millones y

el 1,10% del PIB (2018). Tiene un elevado porcentaje de la población perteneciente al grupo de edad de 65 años y más, aunque alrededor del 23% de los afiliados son menores de 65 años. (Cetrangolo & Goldschmit, 2018)

El PAMI cumple diferentes roles dentro del ciclo de salud asistencial y social que presta a sus afiliados. En primer lugar, es contratista de diferentes servicios con diferentes prestadores; entre los más importantes que contrata se encuentran la medicina primaria, especializada y servicios hospitalarios. En segundo lugar, es financiador, regulador y controlador de servicios provistos por terceros privados y el hospital público, y por último, es prestador directo de servicios, ya que posee, dos centros de salud en la ciudad de Rosario (Policlínico PAMI I y PAMI II, el Hospital Houssay, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, el Hospital del Bicentenario Esteban Echeverría y el Hospital del Bicentenario de Ituzaingó

Por su perfil epidemiológico, la población cubierta posee mayor riesgo de enfermar y carga de enfermedad. Esto genera que exista una alta demanda de servicios de atención de la salud como así también un mayor consumo de medicamentos.

En su rol de financiador de servicios de salud y de acuerdo con los datos de la Cuenta Inversión del Presupuesto Nacional, el 85% de los recursos son transferidos al sector privado, donde se incluye el destino **medicamentos**. Estas dimensiones económicas lo transforman en el mayor comprador de medicamentos de Argentina, representando alrededor del 35-40% del mercado total. (Bisang, Luzuriaga, & San Martín, 2017)

La gestión de los medicamentos se realiza a través de Convenios. Los convenios son acuerdos entre la obra sociales y los proveedores para la provisión de los medicamentos a los afiliados, en base a listados de estos y con la condición de descuentos determinados.

Así entonces, PAMI mediante un Convenio Marco, establece los lineamientos para la provisión y dispensa de medicamentos que son los incluidos en un Vademécum propio, subdividido en segmentos según tipo patología con niveles de cobertura diferenciales.

niveles de cobertura de medicamentos son los siguientes:

- 50% de descuento para los medicamentos para patologías agudas.
- 50% a 80% de descuento para los medicamentos para patologías crónicas.
- 100% de descuento para hipoglucemiantes, insulina y tiras reactivas.
- 100% de descuento para medicamentos oncológicos, HIV y otros tratamientos especiales.
- 100% de descuento para medicamentos para afiliados con discapacidad.

- 100% para medicamentos esenciales y medicamentos ambulatorios a través del Subsidio Social.

En relación con el gasto en Medicamentos, alcanzó en el año 2017 alrededor de 33 mil millones de pesos, es decir, casi la cuarta parte del presupuesto total de ese año. De esos 33 mil millones, el 35% (11,5 mil millones) fueron destinados al segmento de Oncológicos y Tratamientos Especiales. (Consejo Federal de Salud, 2018)

Además, en este segmento específico de los medicamentos Oncológicos y de Tratamientos Especiales lo que se observa es que el gasto se concentra en pequeños grupos de población.

El gasto total del Segmento Especiales del periodo comprendido entre 2018 y 2020 fue de 60 mil millones de pesos. Si lo analizamos por principio activo, independientemente de la marca comercial, se observa que solo 20 de estos han concentrado la mitad del gasto.. Entre ellos, tenemos al etanercept y al bevacizumab con un gasto bianual de mas de 1.500 millones de pesos, y el rituximab con una suma cercana a los 1.300 millones, lo que representa el 8% del gasto de medicamentos en este segmento que representan el gasto total de medicamentos.

Los 20 principios activos que concentran el 50% del Gasto en Medicamentos Especiales entre 2018 y 2020.

Principio activo (Genérico)	Gasto (en millones de pesos)	Frecuencia relativa (%)
Palbociclib	2.913\$	5%
Treprostinil	2.337 \$	4%
Pembrolizumab	2.208 \$	4%
Proteínas+grasas+carbohid. +asoc.	1.978 \$	3%
Nivolumab	1.977 \$	3%
Etanercept	1.624\$	3%
Certolizumab pegol	1.619\$	3%
Bevacizumab	1.565 \$	3%
Ibrutinib	1.559\$	3%
Trastuzumab	1.459\$	2%
Adalimumab	1.425 \$	2%
Leuprolide, acetato	1.339 \$	2%
Rituximab	1.282 \$	2%
Tofacitinib	1.218 \$	2%
Lenalidomida	1.195 \$	2%
Enzalutamida	1.189 \$	2%
Aflibercept	1.081 \$	2%
Cetuximab	1.035 \$	2%

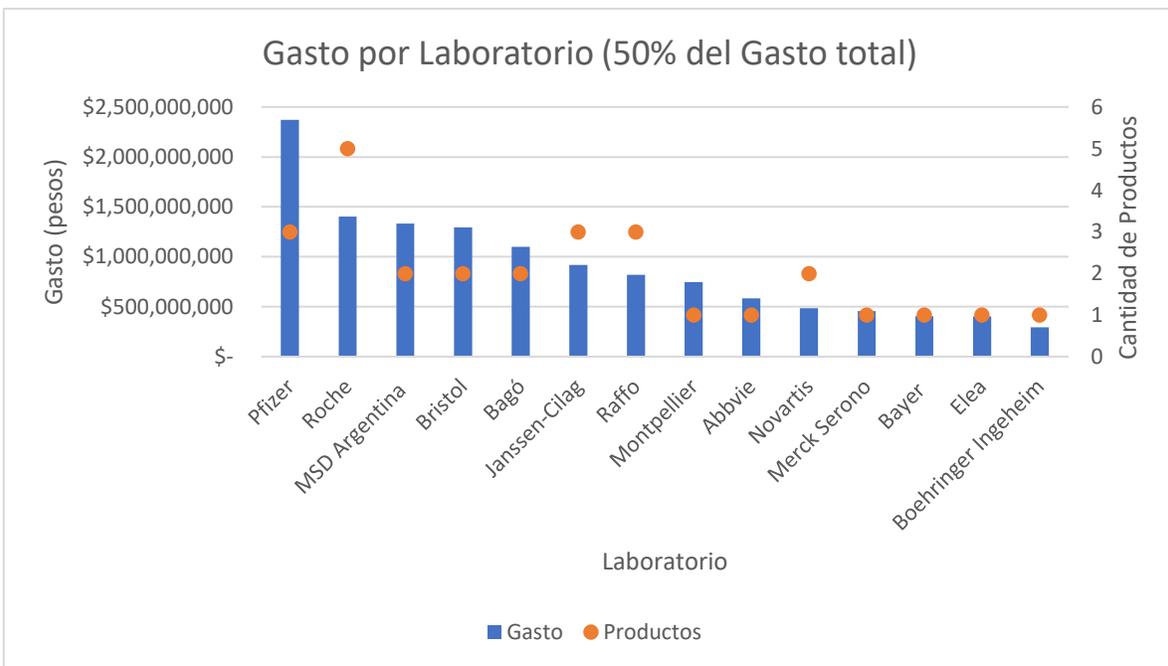
Ranibizumab	746.\$	1%
Tocilizumab	710\$	1%

Fuente: Elaboración propia con datos de liquidación 2018 a 2020.

Dentro de los principios activos enlistados previamente, una de las características que genera que este segmento en particular sea de un impacto financiero relevante es el hecho de que la mayoría de estos productos resultan ser únicos, es decir, que existe un solo proveedor que los comercializa. Por dar solo un ejemplo, el palbociclib, que representa el producto de mayor gasto del segmento solo se comercializa bajo la marca de Ibrance del Laboratorio multinacional Pfizer.

Por otro lado, por las características propias del segmento, en las cuales nos explayaremos mas adelante, suele haber bajo grado de competencia, laboratorios participantes de capitales extranjeros mayoritariamente y barreras para la penetración de competidores.

En el grafico siguiente se muestra la distribución por laboratorio de los 28 productos que concentraron la mitad del gasto en medicamentos especiales durante 2020.



Cuando ordenamos el gasto por marca comercial, es decir, desagregamos la tabla anterior en productos por marca, y nos focalizamos en los productos competidos, es decir, que tienen un original y un biosimilar incluidos en el Vademécum, en un ranking por marca tenemos al ENBREL (etanercept) de Pfizer en un puesto 5 con alrededor de 1.600 millones de pesos para el periodo 2018-2020, cuando su biosimilar (ingresado al convenio muy posteriormente) se ubica en el puesto 158 con alrededor de 60 millones. El BEVAX (bevacizumab) de Elea esta en el puesto 13 con 980 millones, mientras que el original

AVASTIN de Roche queda en el puesto 24 con 550 millones. Por último, el MABTHERA (rituximab) de Roche esta en el puesto 18 con alrededor de 660 millones, quedando su competidor el biosimilar NOVEX de Elea en el puesto 30 con casi 490 millones de pesos. Estos dos últimos pares de productos con ingresos simultáneos al Convenio PAMI.

De los datos se desprende que este grupo de medicamentos, mayormente productos biológicos tienen un gran impacto a nivel presupuestario.

En el presente trabajo de tesis tiene como objetivo estimar el impacto a nivel financiero y en términos de acceso efectivo la introducción de biosimilares.

Utilidad y Relevancia

El presente trabajo de tesis basa su relevancia en contribuir a la toma de decisiones en relación con la política de medicamentos biosimilares, fundamentada en el análisis pormenorizado de datos de la vida real sobre impacto financiero y de acceso a tratamientos biológicos.

La utilidad radica en medir si la introducción de biosimilares ha generado una mejora en la eficiencia por la incorporación a la cobertura. Para lo cual, se abarcan conceptos relacionados con los procesos de compra y las diferentes modalidades incluidas que permitirán además identificar las barreras y las oportunidades en se presentan por la introducción de biosimilares. La evaluación de las prescripciones y el intercambio de marcas permite identificar si existen preferencias por parte de los prescriptores.

Es decir, el propósito final es poder arribar a conclusiones que permitan conocer el estado de situación actual de los medicamentos biológicos de alto precio para poder eficientizar recursos y ampliar el acceso. EL análisis detallado del proceso de introducción de biosimilares, que abarca desde la incorporación del medicamento, la prescripción, los diferentes mecanismos de compra, hasta la dispensa final y su liquidación permitirá identificar los puntos donde existe una posibilidad de mejora.

El poder arribar a conclusiones que permitan tener un diagnostico fundado de cómo afectan los mecanismos de adquisición y la selección en la prescripción en moléculas biológicas de alto costo brinda una revisión de la situación actual y permite introducir mejoras en los procesos con el propósito eficientizar los recursos y ampliar el acceso.

2. Planteamiento del problema

2.1. Formulación del Problema

El acceso a los medicamentos

En la presente tesis entendemos por acceso a los medicamentos al uso oportuno de los bienes y servicios de salud según las necesidades. Es decir, que incluye no solo el concepto de tiempo sino también de uso racional.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que un individuo tiene acceso a medicamentos esenciales cuando tales fármacos pueden ser obtenidos dentro de una distancia de viaje razonable (accesibilidad geográfica), estar disponibles en los centros de salud (disponibilidad física), tener un costo razonable (financieramente posible) y que su prescripción sea en el marco de un uso racional del medicamento. (OSCANOA, 2012)

La disponibilidad, accesibilidad, aceptabilidad y asequibilidad de estos productos médicos y su uso racional pueden facilitarse mediante la adopción de políticas, marcos jurídicos y regulatorios e intervenciones integrales. El acceso equitativo a los medicamentos y otras tecnologías sanitarias es un requisito para el acceso efectivo y universal a la salud, y es una prioridad que debe considerarse según el principio que reconoce el grado máximo de salud que se pueda lograr para toda la población. (PAHO, 2016)

La obstaculización de ese acceso, lo definiremos como barreras de acceso. Observaremos que existen barreras de acceso tanto del lado de la demanda como del lado de la oferta. Las restricciones del lado de la demanda influyen en la capacidad de los individuos, los hogares y las comunidades para usar los bienes y servicios, mientras que las restricciones del lado de la oferta son aspectos del sistema de la salud que dificultan la captación de esos bienes o servicios. Se pueden identificar importantes barreras de acceso a los medicamentos a través de todas las dimensiones de acceso: accesibilidad geográfica y financiera, disponibilidad, aceptabilidad y calidad. (Maryam Bigdeli, Octubre 2013)

Sostenibilidad financiera, accesibilidad, equidad y eficiencia.

Un aspecto crucial del acceso a los medicamentos es la asequibilidad –al referirse a la accesibilidad económica– y que su costo no suponga una proporción excesiva de la renta que impida su compra u obligue al usuario a renunciar a otros bienes básicos para poder adquirir los medicamentos que necesita. En el caso de que los medicamentos estén cubiertos por un seguro social y sean gratuitos o subvencionados para el usuario, el costo continúa siendo importante, pues puede cuestionar la sostenibilidad financiera del sistema. (PAHO, 2009)

Dentro de las barreras de asequibilidad podemos identificar a las patentes de medicamentos. Las patentes de medicamentos, que por un lado instrumentalizan la propiedad intelectual,

también establecen monopolios temporales que además de influir directamente en el precio del producto, enlentecen la introducción de la competencia. (Lema Spinelli, 2015)

En esencia, la naturaleza del problema reside en que la patente es un mecanismo que pretende generar el suficiente derecho de propiedad como para incentivar la innovación y el desarrollo tecnológico, pero no tanto como para que sea el poder de mercado asociado el que suponga una reducción del bienestar social. (Lobo & Velarde Fuertes, 1992, pág. 236)

Muchos productos comprendidos en la categoría de alto precio son medicamentos innovadores, productos biológicos (entre ellos vacunas), dispositivos y otras tecnologías sanitarias producidas y comercializadas por un solo fabricante (es decir, productos de fuente única) y, debido a la protección conferida por las patentes y la protección de datos, donde existe, estos fabricantes tienen exclusividad en el mercado, no se enfrentan con competencia y tienden a seguir un comportamiento monopolístico en la determinación de los precios. (PAHO, 2016)

En el año 2018, siete de los diez medicamentos con mayor facturación a nivel mundial han sido medicamentos biológicos. (Mikulic, 2020)

El acceso a los medicamentos se enfrenta a crecientes dificultades y retos, entre los que se encuentran los reducidos niveles de cobertura y fragilidad financiera de los sistemas de salud, las limitaciones de las redes de distribución de medicamentos y los problemas generales de acceso a los servicios sanitarios de una gran parte de la población. (PAHO, 2009)

En los medicamentos de alto precio los problemas de acceso se agravan. Sin contar con una definición uniforme, sus características se encuentran determinadas por diversos elementos: en la mayoría de los casos son medicamentos para enfermedades de gran repercusión social y/o con grave riesgo de muerte; como, por ejemplo, VIH/SIDA, enfermedades oncológicas, y otras; o una población objeto muy pequeña; como son, medicamentos huérfanos y enfermedades raras. Su adquisición constituye una gran carga al financiamiento del sistema público de salud y/o al gasto de bolsillo de familias e individuos (PAHO, 2009)

Los países han usado diferentes herramientas para dar respuesta a la cobertura de enfermedades de alto costo. En términos generales y con pequeñas variantes, en todos los sistemas nacionales, tales como Australia, Canadá, Gran Bretaña, Italia y España, los mecanismos de cobertura de enfermedades de altos costos son similares a los empleados para el resto de las enfermedades, no existiendo diferencias sustanciales en términos de estructura de financiamiento y criterios de elegibilidad. Sin embargo y aunque no haya diferencias en el modelo de gestión o el de financiamiento, cuentan con mecanismos sistemáticos de evaluación de las tecnologías a incorporar en sus coberturas para estos casos y definen protocolos de atención para su diagnóstico y tratamiento. La principal debilidad de estos modelos es la dificultad para contener el gasto, por lo que las listas de

espera funcionan como un mecanismo de filtrado para ajustar el presupuesto a la demanda. (Maceira, 2018)

En América Latina estos mecanismos no se encuentran institucionalizados de modo sistemático, por lo cual los sistemas de salud de cada país, en la mayoría de los casos, opera como un espacio de transferencia de riesgos hacia el paciente, con capacidad limitada de protección financiera (Maceira, 2018)

A pesar de ello, podemos reconocer una lista de herramientas (o instrumentos) que pueden ser utilizadas para mejorar el acceso a medicamentos de alto costo.

Entre las tendencias más relevantes en lo que respecta a las respuestas instrumentadas por los países para fortalecer el acceso de la población a los MAC se destacan: la protocolización con carácter normativo del tratamiento de las patologías, las compras centralizadas y la búsqueda de un pool de riesgo adecuado. Dentro de la selección se ha buscado fortalecer la capacidad del ente regulador otorgándole mayor autonomía y vinculándolo con Comisiones interministeriales de evaluación y precios.

Algunos países como Australia, Brasil, Canadá, Costa Rica, España, Francia, Inglaterra, Portugal y Suecia comienzan a plantearse la necesidad de no distinguir entre registro y cobertura. Porque, en el largo plazo, todo lo que ingresa al mercado lo van a tener que cubrir por la presión del aparato comercial sobre prescriptores y la judicialización de la cobertura. Las tendencias en la regulación están marcadas por los países que tienden a poner mayores controles sobre el precio de los innovadores. Una forma justa y sencilla de controlar precios consiste en no permitir que los MAC en el país, sean más caros que en países vecinos. En la financiación se restringe la participación de usuarios (copagos y/o reembolsos) y se buscan fuentes estables e independientes, discriminación positiva y explícita: no solo consolida derechos, sino que otorga un marco de mayor previsibilidad de gastos y apoya la regulación de prestadores y prestaciones. (Fondo Nacional de Recursos de Uruguay, 2000)

En este sentido, los biosimilares ofrecen una gran oportunidad para ayudar a controlar el costo y la disponibilidad de medicamentos biológicos, contribuyendo así a la sostenibilidad y eficiencia de los sistemas sanitarios, y permitiendo al mismo tiempo que un mayor número de pacientes pueda beneficiarse de los tratamientos, o de una manera más temprana. Los ahorros también pueden emplearse para facilitar el acceso a los medicamentos más novedosos, potenciando así el círculo virtuoso de la innovación farmacéutica. (Almudena González Y. I., 2017)

2.2 Objetivos generales y específicos

Objetivo general:

Evaluar el impacto financiero y su efecto sobre el acceso efectivo a tratamientos de alto precio por la introducción de biosimilares en el Instituto Nacional de Servicios Sociales para jubilados y pensionados entre los años 2018 y 2020.

Objetivos específicos:

1. Estimar el impacto financiero de la introducción de biosimilares sobre el gasto de medicamentos del INSSJP.
2. Medir la penetración en el mercado desde la incorporación de los biosimilares por el INSSJP para pacientes incidentes.
3. Identificar posible intercambio de marca por parte de los médicos prescriptores de la terapia de referencia.
4. Determinar el incremento del acceso efectivo de pacientes de INSSJP por sustitución de biosimilares en el período seleccionado.

3. Marco Teórico

3.1 Marco Teórico

Características de los mercados de medicamentos

Definición de mercado económico y mercado relevante

Se distinguen dos definiciones de mercado: mercado económico y mercado desde la perspectiva del análisis antimonopólico. Ambos tienen una dimensión de producto (el conjunto de productos en el mercado) y una dimensión geográfica (la región geográfica que es abastecida por el mercado). (Fernandez, 2016)

El mercado económico (ME) está integrado por un conjunto de productos, de compradores, de vendedores y una región geográfica en la que compradores y vendedores interactúan y determinan el precio para cada producto. La influencia geográfica del mercado está determinada por los costos de transporte. En un mercado perfecto, los precios en una localidad difieren de otra únicamente en el costo de transporte entre ambas. (Fernández, 2016)

Un mercado desde la perspectiva del análisis antimonopólico (mercado relevante), hace referencia a un grupo de productos y de áreas geográficas en las cuales un único oferente podría ejercer poder de mercado, es decir, la habilidad de una empresa para afectar el precio del bien o servicio (aumentando el precio por encima del costo marginal). (Fernández, 2016)

Mercado de Medicamentos – Medicamentos innovadores - Patentes

El mercado de medicamentos es complejo de analizar, por cuanto en su seno se plantean realidades que atañen a ámbitos tan diversos como son el económico, el médico-farmacológico y el legal. A lo anterior se añaden sus efectos en la salud pública, elemento que le asigna una valoración ética que dificulta enormemente el análisis económico. (Orrego, 2015)

La estructura de un mercado propiamente dicha depende, básicamente, de tres variables: del número de oferentes y su dimensión; del grado de homogeneidad o diferenciación del producto, y de la presencia y altura de barreras a la entrada. (Lobo & Velarde Fuertes, 1992)

El mercado de medicamentos manifiesta altísimos niveles de concentración, tanto en términos de países como en términos de empresas y de productos. Tal es el grado de concentración que se observa, que sólo cuatro países que representan menos del 10% de la población mundial participan en más del 50% de las ventas globales de productos farmacéuticos. Estos países son Estados Unidos, que participa en el 30% de las ventas mundiales, Japón, Francia y Alemania. La concentración, en términos de empresas, es

también muy elevada. Sólo 10 empresas representan casi el 50% de la facturación mundial. Estas empresas son Pfizer, GlaxoSmithKline, Novartis, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Merck & Co, Johnson & Johnson, Abbott, Roche y Wyeth. (De la Puente Catalina, 2009)

Asimismo, en el mercado farmacéutico la diferenciación es esencial. Esta diferenciación de los productos se logra por medio de cuatro instrumentos: las reglamentaciones sanitarias estatales, las marcas comerciales, la publicidad en todas sus formas y la investigación y desarrollo de nuevos productos. (Lobo & Velarde Fuertes, 1992)

La diferenciación de producto es esencial. Asegura posiciones monopolísticas y, por tanto, beneficios extraordinarios, las empresas ya implantadas, a largo plazo, han de defenderlos de los entrantes potenciales que, atraídos por tasas de rendimiento del capital superiores a las corrientes, tratan de disputárselos. Las barreras a la entrada típicas del mercado farmacéutico son los altos gastos de publicidad, las economías de escala publicitarias y, muy especialmente, las patentes. (Lobo & Velarde Fuertes, 1992)

Uno de los principales factores que contribuye a las imperfecciones que presenta el mercado farmacéutico se debe a la protección que se entrega a los fármacos innovadores mediante patentes de invención. (Orrego, 2015)

Si se considera el poder monopólico generado por la patente, la teoría afirma que el monopolista establecerá un precio por encima del costo marginal y que será igual al precio máximo al que se puede vender esa cantidad. Como resultado, la cantidad disponible en el mercado será menor a la eficiente y la sociedad perderá bienestar (De la Puente Catalina, 2009)

Como consecuencia, las patentes de medicamentos, que por un lado instrumentalizan la propiedad intelectual, también establecen monopolios temporales que además de influir directamente en el precio del producto, enlentecen la introducción de la competencia. (Lema Spinelli, 2015)

Las regulaciones sobre producción, utilización e innovación de fármacos se rigen principalmente por normas establecidas por la Organización Mundial de Comercio (OMC). El Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) es uno de los anexos (1C) del Acuerdo de Marrakech por el que se establece la OMC, firmado en Marruecos, el 15 de abril de 1994. Lo concerniente a las patentes se encuentra en la Parte II (Normas Relativas a la Existencia, Alcance y Ejercicio de los Derechos de Propiedad Intelectual). En ella no se hace distinción entre los medicamentos o cualquier otro producto ya que "las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial". Además, se establecen los derechos de exclusividad al titular de las patentes y se fija la duración de la protección en 20 años. (Lema Spinelli, 2015)

El ADPIC admite dos supuestos en los cuales es posible excluir la patentabilidad bajo ciertas condiciones: a) el orden público o la moralidad, inclusive para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales o para preservar los vegetales, o para evitar daños graves al medio ambiente (artículo 27.2 del Acuerdo); b) los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales (artículo 27.3.a). (Carlos Correa, 2011)

Durante el periodo de vigencia de las patentes el laboratorio goza del derecho exclusivo de fabricar el producto, comercializarlo, licenciarlo, importarlo y exportarlo. Si, además, sumamos el hecho de que un grupo reducido de laboratorios poseen la gran mayoría de las innovaciones en el campo farmacéutico, podría existir un impacto de manera negativa sobre las posibilidades de acceso a los medicamentos. (Lema Spinelli, 2015)

Adicionalmente, las marcas sirven para prolongar el monopolio temporal que confieren las patentes, si se implantan firmemente en la mente de los médicos, con el aparato publicitario pertinente, durante el tiempo en que dichas patentes aseguran la exclusiva de venta. (Lobo & Velarde Fuertes, 1992)

El escenario para la producción y adquisición de productos farmacéuticos se modificó drásticamente a partir de 2000 en Argentina. De conformidad con lo requerido por el Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio (ADPIC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC), Argentina comenzó a conceder patentes sobre productos farmacéuticos, posibilidad que estaba excluida con la legislación anterior. (Carlos Correa, 2011)

No obstante, la adopción en nuestra normativa de las medidas permite que las políticas de salud pública primen sobre los intereses comerciales de los titulares de la patente y coadyuvan a que los mismos hagan un uso, no abusivo. (De la Puente Catalina, 2009)

Medicamentos Biológicos y Biosimilares

Los medicamentos de origen biológico son productos obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, heparinas, entre otros. Las fuentes y métodos de producción comprenden, pero no se limitan al cultivo de células, microorganismos, extracción a partir de tejidos o fluidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc. Son productos utilizados para fines de la prevención, del tratamiento, o del diagnóstico in vivo de ciertas enfermedades. (A.N.M.A.T., 2018)

La mayoría de los medicamentos biológicos de uso clínico actual contienen sustancias activas elaboradas con proteínas. Estas pueden diferir en tamaño y complejidad estructural, desde

proteínas simples como la insulina o la hormona del crecimiento hasta más complejos, como los factores de coagulación o anticuerpos monoclonales (EMA, 2019)

Los biosimilares son medicamentos biológicos que son altamente similares en todos los aspectos esenciales a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado. La similaridad respecto al medicamento de referencia debe ser establecida mediante un ejercicio de comparabilidad en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. (EMA, 2019)

El objetivo de este ejercicio de comparabilidad es demostrar que las leves diferencias fisicoquímicas existentes entre ambos productos no inciden en la calidad, la eficacia y la seguridad del medicamento biosimilar (Biosim - Asociación Española de Biosimilares, 2018)

Situación de los Biosimilares en Argentina y el mundo

Durante los últimos 10 años, los países de Europa han conseguido la incorporación de muchos biosimilares. La Unión Europea es la región mundial con mayor número de biosimilares autorizados, con 34 biosimilares hasta agosto de 2017, correspondientes a doce principios activos [Weber]. Los mecanismos de disminución de precios pueden ser de manera natural o normativa, como por ejemplo sucede en España, donde el Real Decreto RD-Ley 16/2012 establece que el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea. (Almudena González Y. I., 2017)

En la mitad de los países europeos (15 de 31), los biológicos son incluidos en los sistemas de precios de referencia internos. Algunos países, como Francia o Alemania, aplican los sistemas de referencia terapéutica (donde se compara entre grupos terapéuticos ATC 4), mientras que, en otros, como España, lo que prima es el sistema de precios de referencia genéricos (que compara por sustancia activa o ATC 5). Asimismo, otros países como UK, Dinamarca o Portugal no aplican sistemas de referencia interna. (Néboa Zozaya, 2017)

En los Estados Unidos, recién en 2015, la FDA (Food and Drugs Administration) avanzó con regulaciones en materia de autorización de medicamentos biosimilares. Además, si bien no existe una legislación que regule el precio de los biosimilares, el Medicare utiliza la política de financiación como una herramienta para lograr reducir los incentivos a prescribir biológicos más costosos. Es así como, los biosimilares que son reembolsados por Medicare (programa sanitario federal para mayores de 65 años) cuentan con la ventaja de ser reembolsados al precio de este más una prima del 6% del precio promedio de venta del biológico original. (Néboa Zozaya, 2017)

En Argentina, en el año 2011, la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina) generó regulaciones para el registro de medicamentos biológicos innovadores y para biosimilares, denominados según esta

normativa, medicamentos biológicos con antecedentes de registro (Disposición N° 7075/11, 7729/11 y 3397/12). (CAEME, 2019)

Actualmente, 6 biosimilares se encuentran autorizados por la ANMAT: Enerceptan® biosimilar del Enbrel® con principio activo etanercept, Novex® biosimilar del Mabthera® con principio activo rituximab, Bevax® biosimilar del Avastin® con principio activo bevacizumab, Remsima® biosimilar del Remicade® con principio activo infliximab, Amgevita® biosimilar del Humira® con principio activo adalimumab y Kanjinti® biosimilar del Herceptin® con principio activo trastuzumab. (ANMAT, 2020)

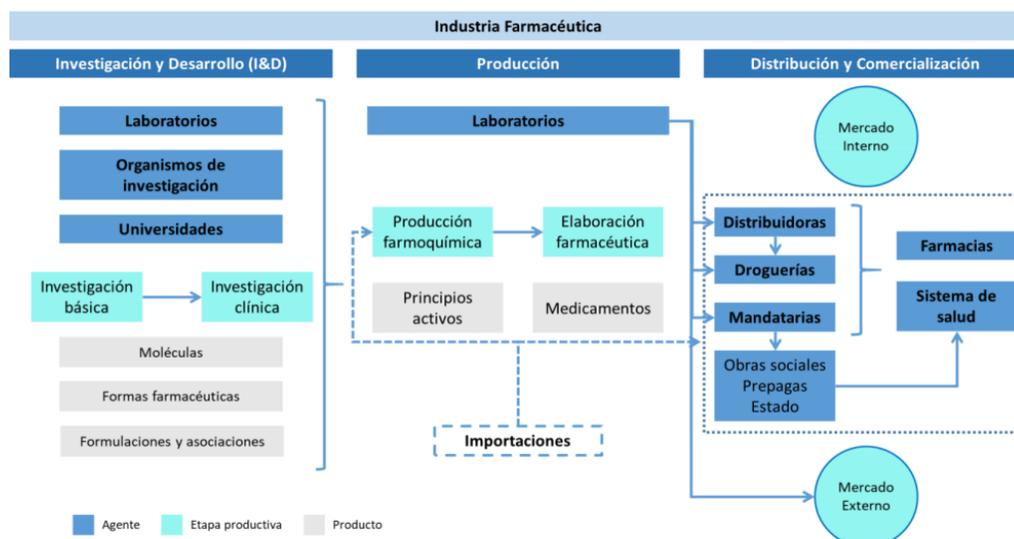
Si bien, no existe una normativa sobre reducción de precios, los distintos financiadores del sistema cuentan con diferentes mecanismos de descuentos cuando existen competidores dentro del mercado. Estos mecanismos pueden conducir a ahorros importantes para dichos financiadores y el sistema en su conjunto.

Medicamentos Especiales: La cadena de comercialización y convenios

Para poder comprender mejor la problemática que se plantea en relación con los precios de los medicamentos y el acceso efectivo de estos por parte de los pacientes es necesario conocer la cadena de valor de la industria farmacéutica.

La estructura de la cadena comercial y financiera desde la producción de medicamentos hasta su consumo en Argentina cuenta con una sucesión de actores interconectados. La misma se origina en los laboratorios comerciales, tanto nacionales como multinacionales, productores de marcas y similares, los cuales canalizan su producción a través de distribuidoras, principalmente, o mediante venta directa a droguerías y farmacias.

Diagrama 1. Cadena de valor de la industria farmacéutica



Fuente: Ministerio de Hacienda, "Industria Farmacéutica", Serie Informes de cadenas de valor; Año 3, N° 21, agosto 2018, en adelante Ministerio de Hacienda (2018).

Fuente: Secretaría de Política Económica. Ministerio de Hacienda. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/sspmicro_cadenas_de_valor_farmacia_0.pdf

Las distribuidoras son empresas que operan sin inventarios propios y por cuenta y orden de los laboratorios y proveen a estos últimos de los servicios logísticos asociados con la venta al canal mayorista, conformado en su gran mayoría por las droguerías. (COMISIÓN NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA, 2019)

La principal fortaleza de las distribuidoras reside en estructurar los mecanismos de abastecimiento, la aplicación de las notas de crédito a laboratorios en base al procesamiento de recetas que entregan a las mandatarias y la gestión de cobros y pagos de cada laboratorio. (Maceira D. , Cadena de Comercialización de Medicamentos. Incentivos, tendencias globales y la Experiencia Argentina, 2015)

Las obras sociales y empresas de medicina prepaga habitualmente proveen medicamentos a sus afiliados a través de convenios con los laboratorios que son acuerdos para la provisión de medicamentos basados en listados de medicamentos provistos por los laboratorios (o "vademécums") a un precio menor que el precio de venta al público. La mayoría de las obras sociales y prepagas utilizan a las empresas mandatarias para la administración de los convenios de abastecimiento de medicamentos. (COMISIÓN NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA, 2019)

Para los medicamentos de alto costo, la distribuidora realiza las entregas en consignación a la droguería, quien a su vez los entregan en consignación a las farmacias que fueran designada por la obra social o prepaga para la dispensa. La receta que acompaña al medicamento indica quién tiene que facturar y por qué conceptos y las obras sociales pagan directamente al laboratorio. Es decir, los clientes en el caso de los medicamentos de alto costo son las obras sociales. (Maceira D. , Cadena de Comercialización de Medicamentos. Incentivos, tendencias globales y la Experiencia Argentina, 2015)

El INNSJP, particularmente, tiene un tercero designado como Administrador de sus convenios para la provisión y dispensa de Medicamentos Oncológicos y de Tratamientos Especiales (OYTE). En este caso, la Agrupación para la Administración de Contratos de Oncología y Tratamientos Especiales (ACE) es la encargada de validar y auditar las recetas, gestionar la distribución de los productos a la farmacia y presentar las liquidaciones correspondientes. Es importante destacar, que costo asociado a la logística de los medicamentos y las gestiones realizadas por el administrador corren por cuenta de los laboratorios proveedores.

Por otra parte, más allá de la estructura de la cadena de comercialización que incluye la distribución y dispensa de los medicamentos, existen diferentes métodos de compra de medicamentos del segmento OYTE. Entre ellos podemos citar las compras por convenio, las

licitaciones propias del instituto o compras conjuntas como los tres grandes mecanismos que cubren la gran mayoría de los mecanismos de adquisición. Entraremos en detalle respecto de cada mecanismo en el desarrollo del presente trabajo de tesis, sin embargo, cabe destacar que más allá de los acuerdos de descuentos que prevén los convenios vigentes, el hecho de que existan terceros designados para la gestión de una parte importante del proceso de dispensa y distribución de medicamentos OyTE, podría generar incentivos hacia la selección de marcas. Estas posibles distorsiones no serán objeto de estudio del presente trabajo.

4.2 Hipótesis

¿Cómo impacta la introducción de Biosimilares en el presupuesto de uno de los financiadores más importantes de Argentina? ¿Han inducido competencia? ¿Han reducido los precios? ¿Han mejorado la accesibilidad?

La hipótesis principal plantea que la introducción de biosimilares al vademécum de medicamentos del PAMI, contribuiría a reducir los costos, a bajar los precios de los originales por introducción competencia y, como consecuencia se ampliaría el acceso de la población beneficiaria a los tratamientos de alto costo, como son en general los medicamentos de origen biológico.

Como se ha mencionado previamente, el mercado de los medicamentos es complejo por muchas razones, el número de actores que participan dentro de la cadena de valor sumado a la fuerte regulación y la alta especificidad del sector son solo algunas.

El PAMI desempeña un rol fundamental dado que es el principal comprador de medicamentos del país. (PAMI - INSSJP, 2018) Es decir, que dado el volumen de compra que gestiona, claramente posee un poder de mercado que resulta influyente en la política de medicamentos de un modo transversal.

A pesar de ello, el hecho de poder de influir en los precios de los medicamentos no necesariamente resulta en compras eficientes, mayor acceso o mejores resultados en salud.

En otras palabras, la hipótesis planteada tiene como punto de partida la brecha que se observa entre los precios públicos para productos biológicos originales y sus biosimilares. En el cuadro siguiente se muestran los precios vigentes a junio 2021 de las tres moléculas seleccionadas.

	PVP original	PVP biosimilar	Diferencia (%)
Rituximab 100 mg	\$ 293.656,91	\$ 240.558,12	22%
Rituximab 500 mg	\$ 117.462,81	\$ 96.223,34	22%
Bevacizumab 100 mg	\$ 95.444,22	\$ 85.879,41	11%
Bevacizumab 400 mg	\$ 347.651,77	\$ 312.812,24	11%
Etanercept 25 mg	\$ 91.765,27	\$ 86.013,16	7%

Etanercept 50 mg	\$ 187.094,04	\$ 173.742,68	8%
------------------	---------------	---------------	----

Fuente: Elaboración propia con datos del Manual Alfabetá publicados el 22 de junio de 2021

Sin embargo, **los precios publicados en los manuales públicos no suelen reflejar el verdadero valor al que se adquieren los medicamentos, dado que las instituciones no pagan el valor definido para venta al público** porque son favorecidos por descuentos. Es decir, que el segmento de los medicamentos de alto costo es un subsegmento del mercado de medicamentos que es mucho más opaco que en el resto de los medicamentos. (Tobar, En busca de un remedio para los Medicamentos de Alto Costo en Argentina, Mayo 2012).

Por lo tanto, partiendo de un grupo de medicamentos seleccionados por reunir determinadas características como alto precio, un original y al menos una copia, y diferentes mecanismos de adquisición y tiempos de existencia dentro del vademécum del Instituto, se realizan comparaciones mediante un análisis pormenorizado y sistematizado de los datos con el objeto de arribar a conclusiones que permitan contestar a las preguntas de investigación planteadas.

Es decir, a priori podría pensarse que precios más bajos impactan positivamente dentro del presupuesto y el acceso, sin embargo, veremos que existen otras variables que se desarrollaran dentro de este trabajo que permitirán confirmar o refutar la hipótesis principal ¿La introducción de biosimilares contribuye a la eficiencia en términos financieros y permite ampliar el acceso por reasignación de los recursos?

4. Metodología

4.1. Tipo de Estudio

Se realizó una evaluación financiera a través de un modelo que permite estimar el impacto presupuestario de la incorporación de los biosimilares. Es decir, una estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario asociado a la introducción de biosimilares para determinado grupo de pacientes con una patología definida.

En este caso, se analiza el impacto presupuestario que genera la introducción de los biosimilares bevacizumab, rituximab y etanercept en un periodo de dos años, como estrategias de terapia en pacientes adultos con artritis reumatoidea y enfermedades oncológicas, en comparación con el tratamiento original, desde la perspectiva del financiador, el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

Es, por lo tanto, un estudio documental exploratorio dado que se incluyen registros, recetas, historias clínicas, otros documentos y bases de datos asociadas al consumo y al gasto, que brindan información respecto de los pacientes y tratamientos que se están investigando. Asimismo, es un estudio retrospectivo dado que se realizó sobre la base de los registros generados entre 2018 y 2020. Por último, se trata de un estudio cuantitativo, puesto que es un análisis de impacto presupuestario. (Müggenburg Rodríguez V. & Pérez Cabrera, enero-abril, 2007)

4.2. Dimensiones, variables, indicadores

Variable socioeconómica

Dimensiones

1. Nivel social
2. Nivel económico

Indicadores:

Nivel social: grado de acceso a los medicamentos

Nivel económico: gasto anual, gasto per cápita, grado de ahorro

4.3 Universo y Características de la Muestra

Se recopiló la información del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP) con datos provenientes de la base de afiliados y de la facturación durante los años 2018 a 2020.

El modelo prevé el cálculo del costo total anual de los tratamientos para la población elegible bajo tres escenarios distintos definidos por mecanismos de compra diferenciales y momentos de ingreso de los productos originales y biosimilares al Vademécum del Instituto

En el primer caso se plantea el impacto financiero de dos productos, original y biosimilar cuando ingresan al convenio PAMI juntos. En el segundo caso, ambos productos ingresan juntos, pero luego se incluyen en una licitación. Por último, en el tercer caso, uno ingresa primero y meses caso un año y medio después ingresa el producto biosimilar.

El impacto presupuestario es el resultante de la diferencia de costos que se observan en cada uno de los diferentes escenarios planteados.

La intercambiabilidad se realizó calculando el número de afiliados que rotaron de marca ya sea del original al biosimilar, como a la inversa para el periodo seleccionado.

El acceso efectivo a medicamentos biológicos se realizó mediante un análisis cuantitativo sobre la variación en el número de afiliados que recibieron medicamentos que poseen biosimilares en el periodo bajo análisis.

Población

El modelo incluye datos de la base de Afiliados del INSSJP que fueron tratados con los medicamentos seleccionados durante los años 2018 a 2020.

Costos

En relación con los costos, se incluyen los costos directos de adquisición de los medicamentos seleccionados.

Los costos de adquisición de medicamentos se calculan en base a los precios publicados aplicando PVP (precio de venta al público) PAMI en el periodo seleccionado.

4.4. Fuentes de información y técnicas de recolección de datos

Se utilizaron los datos de la facturación con unidades liquidadas y gasto asociado para el Instituto de la población seleccionada.

Se realizó un análisis sobre el comportamiento en el número de personas afiliadas al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP) que acceden a los biosimilares y a los originales con el fin de extrapolar conclusiones sobre ampliación de acceso.

Se analiza la penetración de los biosimilares en función del tiempo dentro de la cobertura explícita a fin de determinar si la introducción de estos medicamentos determina un ahorro potencial sobre el gasto y comprender si inducen competencia y reducción de precios.

La evaluación del acceso a medicamentos se analizó solamente desde la perspectiva de la disponibilidad del medicamento para un mayor número de personas a un precio asequible.

5. Desarrollo

5.1 Estimación del impacto sobre el gasto de medicamentos de la introducción de biosimilares

Se analiza el impacto presupuestario que provoca la introducción de los biosimilares bevacizumab, rituximab y etanercept en un periodo de dos años, como estrategias de terapia en pacientes adultos con artritis reumatoide y enfermedades oncológicas, en comparación con el tratamiento original, desde la perspectiva del financiador, el Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP).

Para introducirnos en el análisis de impacto financiero desde la perspectiva de INSSJP primero detallaremos cuales son los mecanismos de compra de medicamentos que están vigentes en el periodo bajo análisis.

Dentro del INSSJP existen diferentes métodos de compra de medicamentos oncológicos y de tratamientos especiales (OYTE). Entre ellos podemos citar las compras por convenio, las licitaciones propias del instituto o compras conjuntas como los tres grandes mecanismos que cubren la gran mayoría de las compras de medicamentos de este segmento.

El mecanismo de convenio incluye las compras de medicamentos que se realizan directamente al laboratorio y son gestionadas en toda la cadena comercial a través de un administrador.

Mediante este mecanismo, los laboratorios y el INSSJP acuerdan un precio definido específico para el PAMI y también la fórmula de actualización de dichos precios, que los llamamos PVP PAMI o precio de venta al público PAMI.

Por otra parte, existen licitaciones de medicamentos que permiten la adquisición de una determinada serie de medicamentos en una cantidad detallada por un periodo de tiempo preestablecido a un precio fijo.

El administrador, la Agrupación para la administración de contratos de oncología y tratamientos especiales (ACE), coordina la provisión y dispensa de medicamentos directamente con los laboratorios que se encuentran adheridos a PAMI tanto por licitaciones como por convenio mediante un contrato que se renueva anualmente.

También podemos citar las compras conjuntas, que es un modelo de compra por licitación en el cual participan más de un financiador, permitiendo que se obtengan en general precios más competitivos dado el volumen de la demanda que supone.

Es importante aclarar que, dentro del mecanismo de compra de los productos por convenio, además de existir un precio específico para PAMI, es decir, PVP PAMI; existen bandas de descuentos que se fijan sobre los precios según el grado de competencia. Es decir, para

productos que tengan un único proveedor dentro del instituto se fija un descuento y luego ese descuento va aumentando en función de la cantidad de competidores que existan.

Actualmente, rige la Adenda 2019 (INSSJP) al Convenio Marco con algunas modificaciones acordadas entre 2020 y 2021 que serán detalladas en el análisis propiamente dicho, pero para hacerlo más visual citaremos los descuentos acordados en la mencionada adenda.

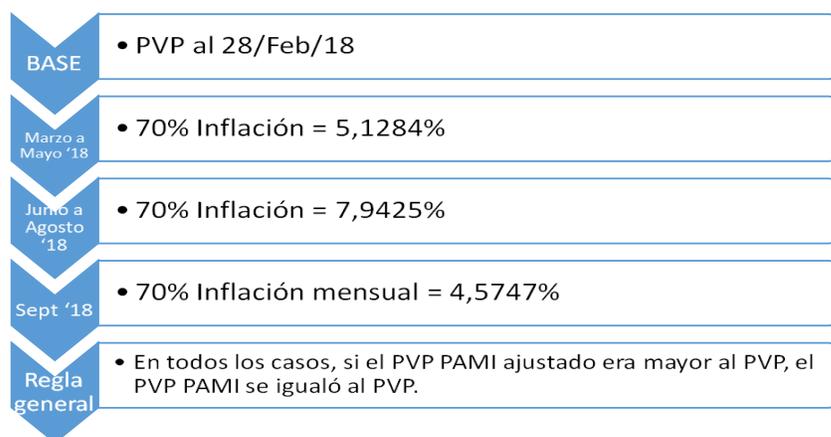
A partir del 1° de abril de 2019, se aplicarán tres bandas de descuento de Medicamentos OYTE sobre el sobre el PVP PAMI:

- A. **50%** (cincuenta por ciento) para principios activos con un **único proveedor**. actualmente dados de alta en el Convenio.
- B. **63%** (sesenta y tres por ciento) para principios activos con **hasta cinco (5) proveedores**, y
- C. 70% (setenta por ciento) para principios activos con **más de cinco (5) proveedores**.

Precios y PVP PAMI

En febrero de 2018 comenzaron a regir los PVP PAMI, estableciéndose que para los productos contemplados en el segmento Oncológicos y Tratamientos especiales (OyTE), este PVP PAMI fuera el PVP publicado vigente en el Manual Alfabeta. Luego se aplicó una fórmula de indexación de precios que contempló adicionar a dicho PVP PAMI un 70% de la inflación del trimestre (Cuadro 1).

Cuadro 1: Evolución del PVP PAMI desde su implementación hasta septiembre 18.



A partir del 1 de noviembre de 2018, se realizó una modificación en la regla de actualización de PVP PAMI, estableciéndose que los precios se actualizaban mensualmente, aplicándose el porcentaje que resultase menor entre la variación de PVP publicado en Manual alfabeta y la variación del índice de Precios al Consumidor (IPC) publicado en Indec.

A partir de los nuevos contratos firmados durante 2020, se dejó sin efecto dicha regla de indexación, acordándose los aumentos sucesivos de precios en mesas de negociación con las Cámaras de Medicamentos.

Los medicamentos seleccionados para el desarrollo de la presente tesis incluyen tanto la modalidad de convenio como la de compra conjunta con otros financiadores.

La selección de los casos se ha realizado para poder visualizar tres situaciones diferentes.

En el caso del medicamento Rituximab, se observa que ambos productos, tanto el original Mabthera como el biosimilar NOVEX, se encuentran en el Convenio desde el inicio de este.

Para el caso del medicamento Bevacizumab, el original AVASTIN y el biosimilar BEVAX también ingresaron juntos al convenio, sin embargo, a partir de 2019, comenzó a adquirirse a través de una compra conjunta con otros financiadores.

Mediante la Licitación Pública Nº 80-0017, en la que participaron el Ministerio de Salud (MSAL), INCLUIR SALUD, Obra Social de la Ciudad de Buenos Aires (OBSBA) y el Instituto de la Obra Social de las Fuerzas Armadas (IOSFA), se adjudicó la compra de medicamentos oncológicos entre los que se incluye el Bevacizumab de ambas marcas. (Ver Anexo - Resoluciones)

Por último, en el caso del etanercept, el producto original, ENBREL, permaneció como único en el convenio hasta el ingreso el biosimilar ENERCEPTAN, que recién en julio de 2019 tuvo el visto bueno para el ingreso al convenio PAMI (Ver Anexo - Acta Nº13 de Comisión de Seguimiento)

Descripción de los medicamentos:

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, incluyendo procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral. (EMA, Ficha técnica o resumen de características del producto - Mabthera, 2021)

El rituximab está autorizado para múltiples indicaciones, está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin, en

combinación con quimioterapia en pacientes con Leucemia linfática crónica (LLC), en combinación con metotrexato en artritis reumatoide, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica (PAM), y en pacientes con pénfigo vulgar (PV). (EMA, Ficha técnica o resumen de características del producto - Mabthera, 2021)

En Argentina existen 3 marcas de Rituximab con autorización de comercialización. (ANMAT, 2021)

MABTHERA perteneciente al laboratorio Roche, es el medicamento biológico original. NOVEX y RIXATHON son dos biosimilares pertenecientes a los laboratorios Elea y Novartis respectivamente.

Todos se comercializan en presentaciones de 100 mg y 500 mg, con excepción del MABTHERA que también posee una presentación por 1400 mg.

En este análisis se incluyen los productos MABTHERA y NOVEX, en sus concentraciones de 100 mg y 500 mg, dado que el producto RIXATHON no está incluido dentro del Vademécum de PAMI.

La concentración de 1400 mg se excluye dado que no posee competencia, siendo que solo es elaborada por el laboratorio Roche.

Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. (EMA - Ficha técnica o resumen de las características del producto - Avastin, 2021)

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel o capecitabina para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Bevacizumab está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante. Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante. Bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecan, o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario. Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecan en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico. (EMA - Ficha técnica o resumen de las características del producto - Avastin, 2021)

En Argentina existen 2 marcas de Bevacizumab con autorización de comercialización. (ANMAT, 2021)

AVASTIN perteneciente al laboratorio Roche, es el medicamento biológico original. BEVAX es el biosimilar perteneciente al laboratorio Elea.

Todos se comercializan en presentaciones de 100 mg y 400 mg.

Existe otro producto elaborado por Elea, con nombre comercial LUMIERE, Bevacizumab 5 mg/0.2 ml inyección intravítrea. Se ha excluido este producto del análisis dado que es una presentación para una indicación no relacionada con las indicaciones bajo análisis. Además, solo es elaborada por un único productor por lo tanto no posee competencia actualmente.

Etanercept

Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO). (EMA, Ficha técnica o resumen de las características del producto - Enbrel, 2021)

El etanercept, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa. También está indicado en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y psoriasis en placa. (EMA, Ficha técnica o resumen de las características del producto - Enbrel, 2021)

En Argentina, actualmente existen 3 marcas comerciales con etanercept. El producto original, ENBREL de Pfizer, y dos biosimilares, el ENERCEPTAN de GemaBiotech y el ERELZI de Novartis.

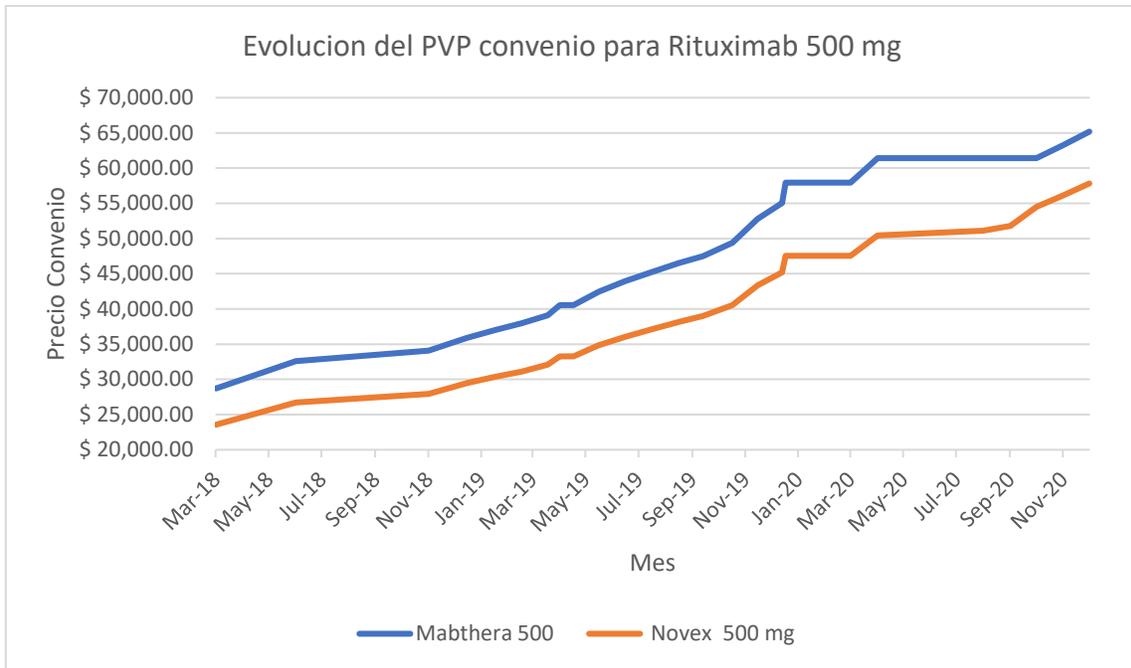
No se tendrá en cuenta en este análisis el producto ERELZI dado que no se encuentra incluido en el Convenio PAMI actualmente.

Caso 1: Rituximab: Mecanismo de adquisición, unidades liquidadas y gasto asociado

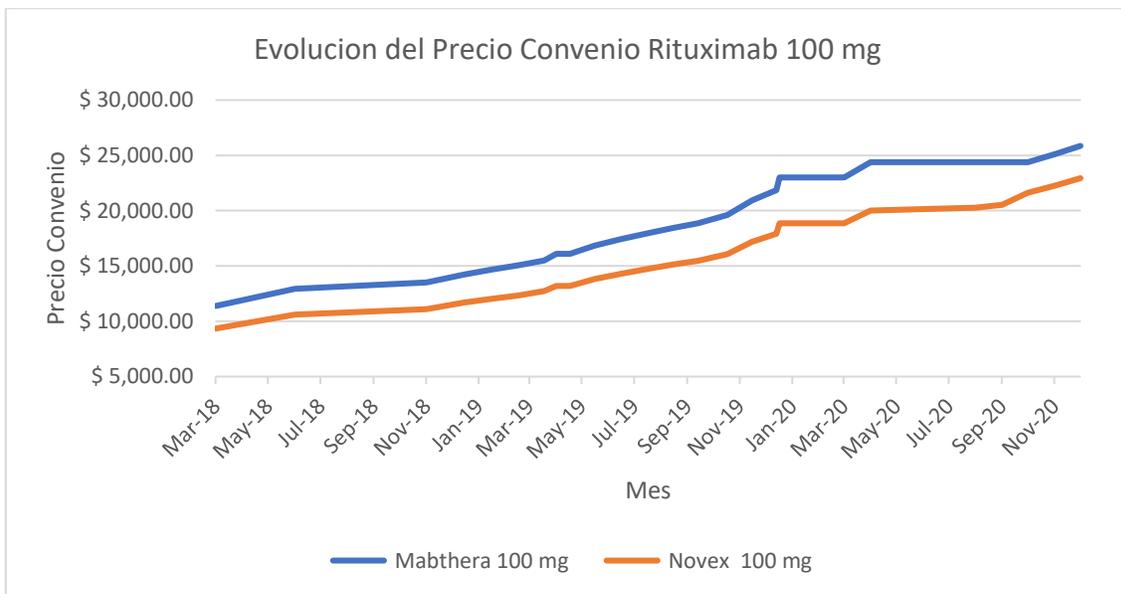
Como ya se menciona previamente de manera introductoria para el caso del principio activo Rituximab, ambos productos tanto el original como el biosimilar, entraron al Convenio Marco 2018 juntos.

Esto quiere decir, que para ambos productos el PVP PAMI inicial, fue igual a su PVP Libre a febrero 18. Sobre ese precio inicial, se aplicó un descuento de banda de 63% para ambos productos obteniéndose el precio final que paga PAMI por cada unidad dispensada, al cual llamaremos Precio Convenio.

En los gráficos siguientes se representa como evolucionaron los precios de ambos productos en función del tiempo para cada una de las dos concentraciones disponibles.



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Se puede observar que los precios se mantuvieron constantes durante un periodo bastante prolongado entre diciembre 19 y abril 20, dado que durante ese periodo se reevaluó la fórmula de indexación de los precios.

En abril 20 se otorgó un aumento de precios del 6%. Luego los PVP PAMI no volvieron modificarse hasta noviembre de 2020, sin embargo, observamos que el precio de NOVEX si tuvo un pequeño incremento.

Esto se debe, a que se otorgó una reducción de los aportes para los productos nacionales que se realizó de manera escalada. En agosto se descontó un 0.5%, luego otro 0.5% adicional en septiembre y por último otros dos puntos en octubre. Esta medida generó que el aporte de bandas se desdoblara en 60% para los productos de origen nacional y 63% para los importados.

Por lo tanto, podemos apreciar que, si bien los precios del biosimilar son levemente más baratos para el caso del Rituximab, no se observa una marcada diferencia entre los precios, manteniéndose siempre muy cercanos ambas marcas.

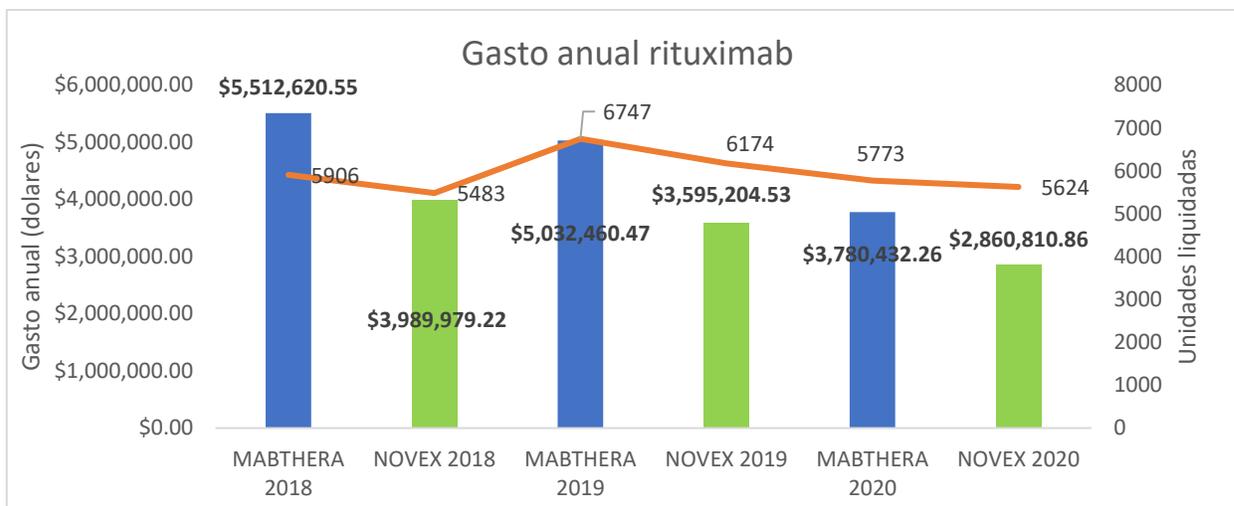
Esto se conoce como "efecto murciélago", donde los precios de los similares se pegan al precio techo. (Tobar, En busca de un remedio para los Me-dicamentos de Alto Costo en Argentina, Mayo 2012)

La introducción de ambos productos juntos no induce competencia, dado que ambos carecen de incentivos para bajar los precios. Es decir, si bien el convenio prevé descuentos mayores para los productos más competidos, en este caso particular, solo se ampliará el descuento cuando se incorporen al menos 4 marcas más.

Por otra parte, para poder analizar el gasto se ha realizado la conversión a dólares al cambio oficial del primer día hábil del mes correspondiente dado el alto nivel inflacionario que tiene nuestro país. (Cámara Argentina de Casas y Agencias de Cambio (CADECAC), 2021)

En el grafico podemos observar que entre 2018 y 2019 hubo un aumento en el número de unidades, sin embargo, en 2020 hay una leve caída del orden del 12% en comparación con el año inmediatamente anterior, restableciéndose un número similar de unidades liquidadas que en 2018.

No obstante, el crecimiento de unidades liquidadas durante 2019 no se acompañó de un aumento en el gasto erogado. Esto podría deberse a que, si bien los precios sufrieron sucesivas actualizaciones, dicha actualización se realiza en base a la inflación y no a la cotización del dólar, la cual mostró un salto significativo durante ese periodo.



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Si comparamos el gasto/unidad se observa que hay una brecha entre el original y el biosimilar que también se aprecia en los precios del orden del 22% y si bien, pareciera ser un número considerablemente menor, de los datos recabados se puede deducir que no afecta significativamente el gasto total.

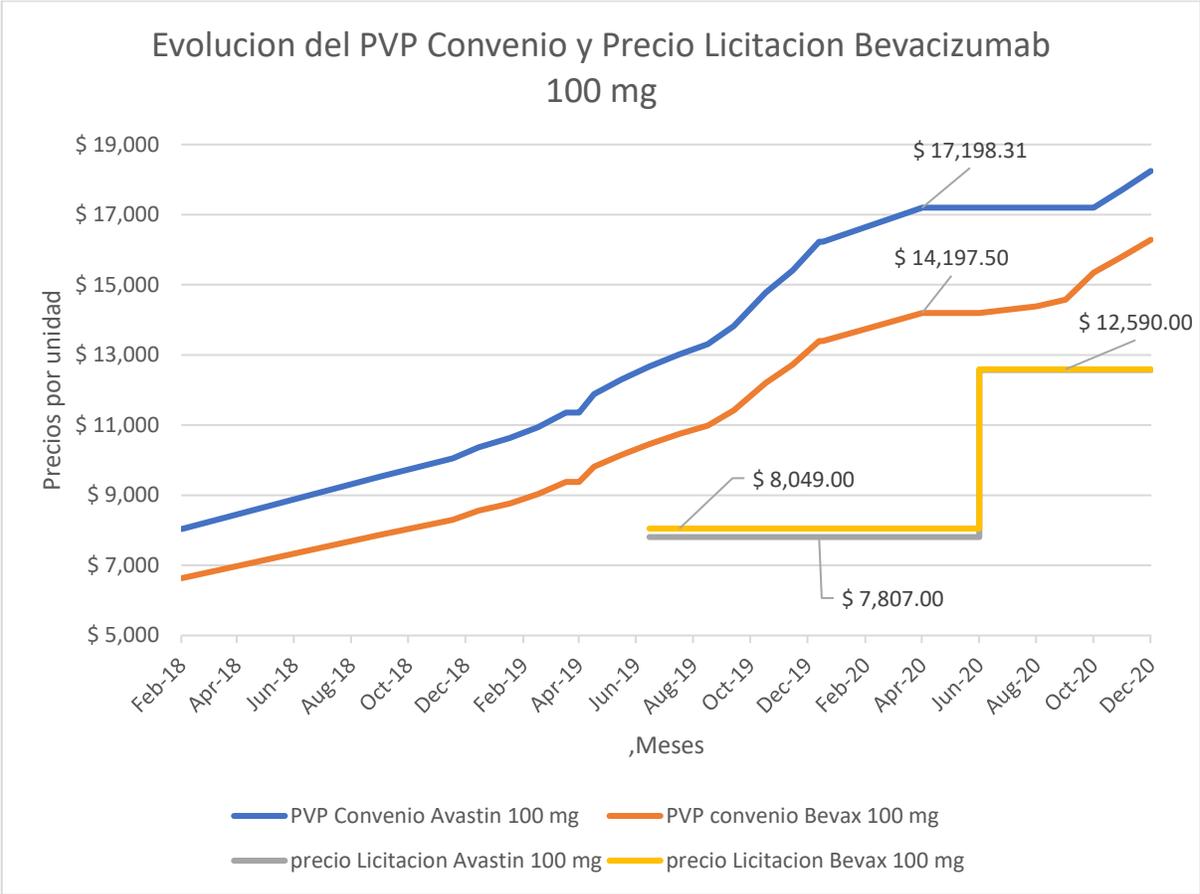
Durante el periodo 2018 a 2020, el PAMI erogó alrededor de 1.150 millones de pesos (aproximadamente 25 millones de dólares) en la compra del medicamento Rituximab en ambas concentraciones. No obstante, si observamos el costo por medicamento, y proyectamos el gasto a precio del original, para la misma cantidad de unidades liquidadas, se hubieran gastado 1.250 millones de pesos, es decir, 100 millones de pesos más (2 millones de dólares).

Así mismo, si proyectamos el gasto total para las mismas unidades a precio del biosimilar, podemos asumir que el gasto hubiera sido de 1.036 millones de pesos. Por consiguiente, si comparamos el escenario sin biosimilar contra el escenario con biosimilar, se observa un ahorro de 100 millones de pesos en dos años. Y en caso de que hubiera una transferencia total hacia el biosimilar esa brecha sería de unos 14 millones de pesos más (2,5 millones de dólares).

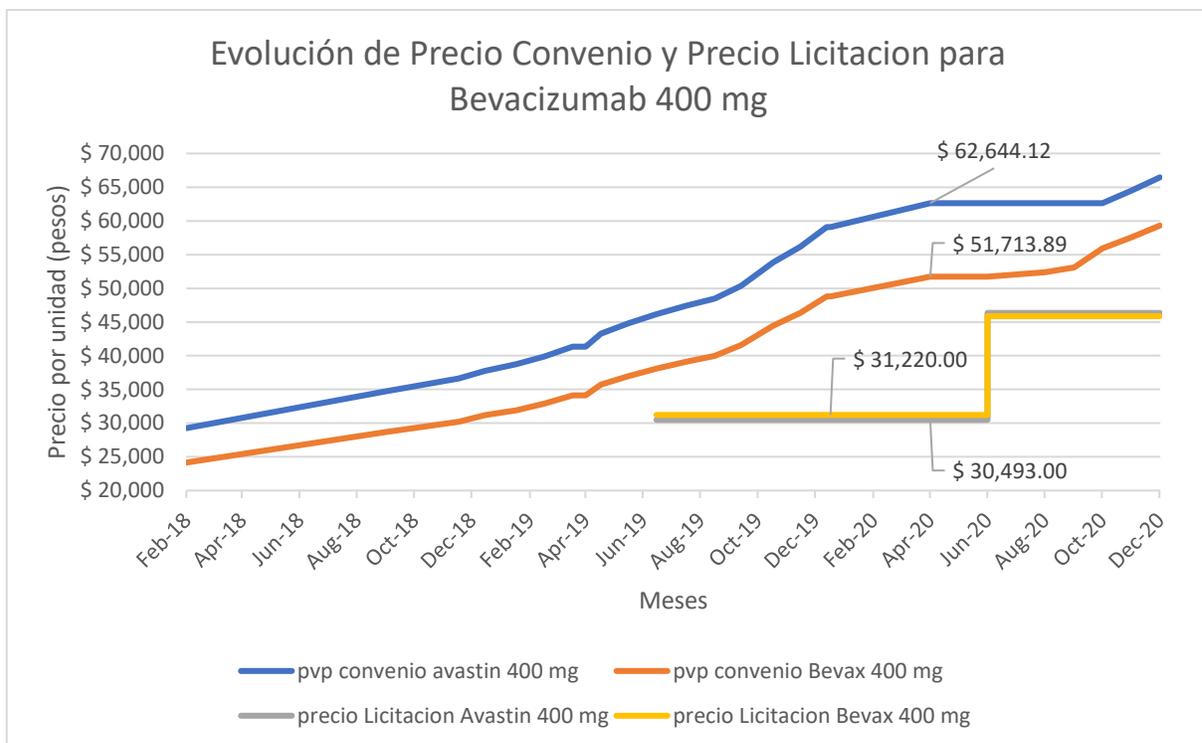
Caso 2: Bevacizumab – Mecanismos de adquisición: Convenio seguido de Licitación

El caso del Bevacizumab resulta de interés porque al igual que el Rituximab, inicia el convenio con ambos productos incluidos en el Vademécum del Instituto, pero luego de un año y medio, se incorpora en una compra a través de un mecanismo licitatorio.

Es decir, que al igual que en el caso 1, el PVP PAMI inicial fue su PVP Libre a febrero 18. Sobre ese precio inicial, se aplicó un descuento de banda de 63% para ambos productos obteniéndose el precio final que paga PAMI por cada unidad dispensada o "Precio Convenio"



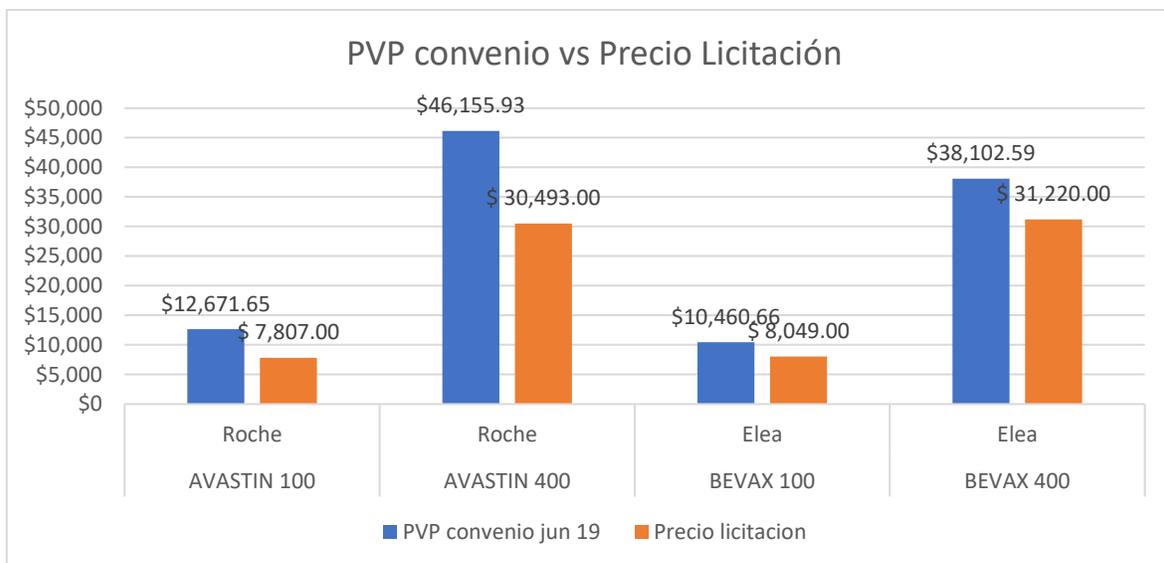
Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

En el caso del Bevacizumab, se observa un comportamiento similar al Rituximab mientras el producto es adquirido por convenio. De hecho, se puede observar todo el comportamiento del precio "paga PAMI" a lo largo del periodo evaluado dado que el proceso de actualización de estos no se interrumpe al cambiar la modalidad de compra, sino que se prioriza la dispensa de las marcas licitadas. Por tanto, podemos comparar fehacientemente la brecha que se presenta cuando cambia la modalidad de adquisición.

Para que sea más sencillo de apreciar, se grafica simplemente el precio convenio a junio 2019 y el precio que se acordó en la Compra conjunta (Licitación Pública 80-0017).



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

En todos los casos, hay una reducción del precio que oscila desde 62% para el caso del AVASTIN de 100 mg hasta un 22% para el BEVAX 400 mg.

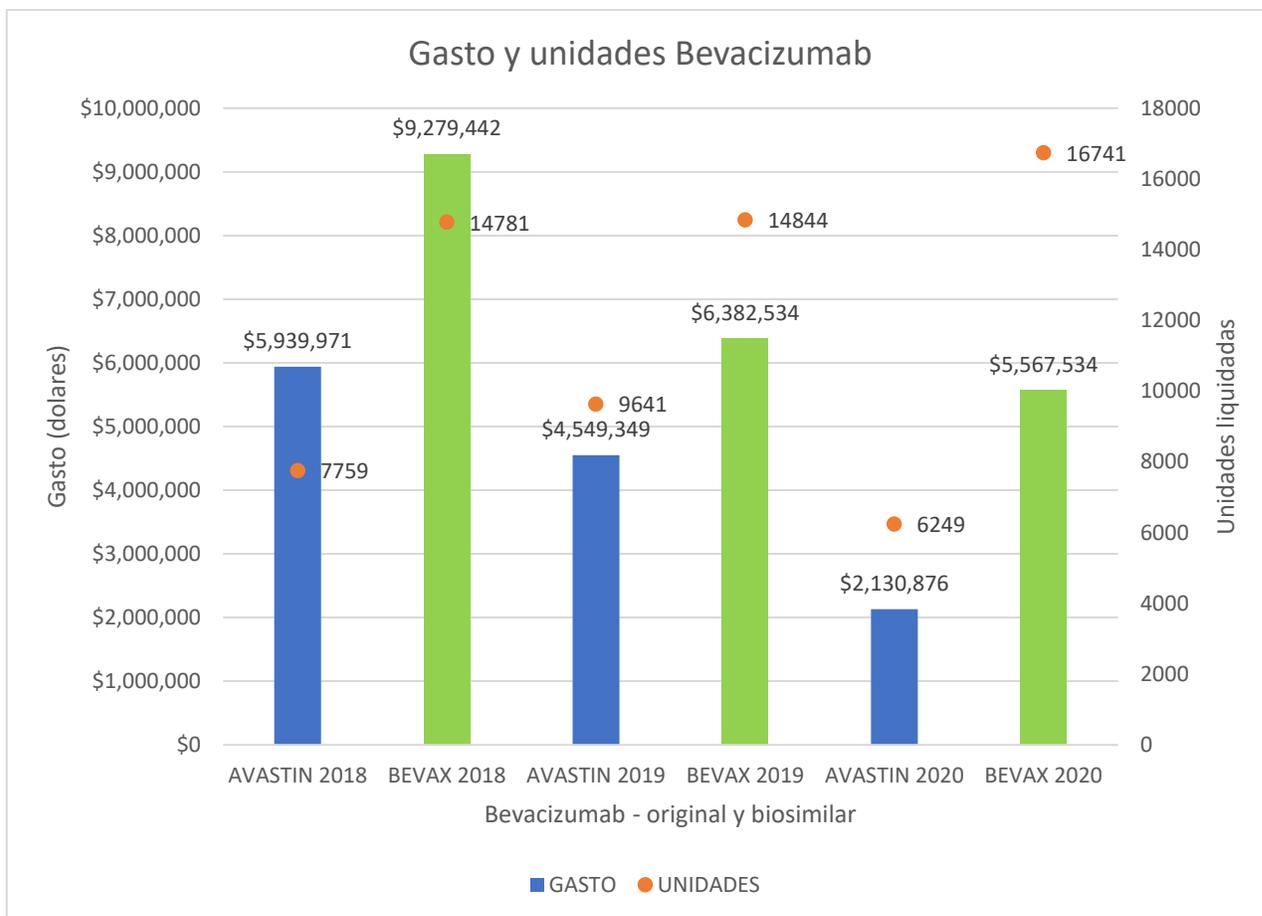
Por otra parte, además de la brecha que se genera inicialmente, se puede observar rápidamente que el precio de licitación se mantiene constante, mientras que el precio de convenio continúa creciendo, hasta la renovación de la licitación de junio de 2020. No obstante, aun con el aumento de precios de licitación, los valores se mantienen siempre por debajo de los precios de convenio. Además, la fijación de un precio durante toda la duración de la licitación permite garantizar la provisión a un costo previsible e inferior.

Una diferencia que se evidencia en el caso de la compra conjunta respecto a la modalidad de convenio es que entre el original y el biosimilar no hay diferencia de precio, ambos se pagan prácticamente el mismo precio, siendo el biosimilar apenas más caro que el original.

Para poder analizar la evolución del gasto, se han convertido los valores a dólares al cambio vigente al primer día hábil del mes correspondiente.

Se han graficado las unidades y gasto anual, sin desagregarlos por mecanismos de compra. Lo que se observa es que si bien el número de unidades totales se mantiene constante en el periodo analizado, el gasto va decreciendo. En términos de marcas se puede apreciar que hay leves fluctuaciones, inicialmente, en 2018 hay una relación 65:35 a favor del biosimilar que alcanza en 2020 un 72:27.

El gasto en cambio es claramente inferior. Si sumamos ambas marcas, en 2018 se erogaron alrededor de 15 millones de dólares en 22.540 unidades, mientras que en 2020 la erogación fue de 7,7 millones de dólares en 22.990 unidades. Es decir, que el impacto de la compra conjunta es altamente significativo en termino de reducción de costos.



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Caso 3: Etanercept – Mecanismos de adquisición: Convenio de único a competido

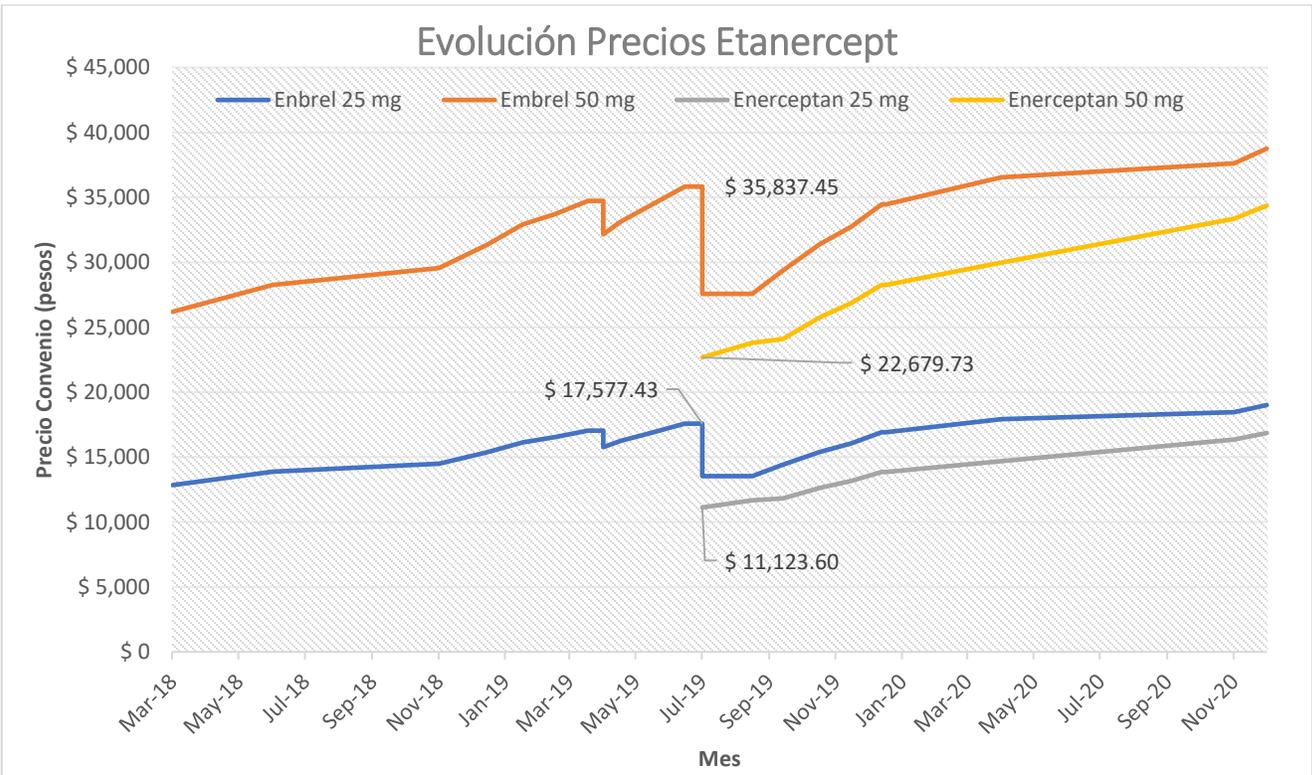
El caso de etanercept como se ha descrito sucintamente muestra el impacto que genera el ingreso de un biosimilar cuando solo existe un único producto en el Vademécum del Instituto.

Hasta junio de 2019 el producto ENBREL de Pfizer era la única alternativa con principio activo Etanercept. En Julio de 2019, mediante Acta N°13 de Comisión de Seguimiento, se autorizó el ingreso al convenio PAMI del ENERCEPTAN, el biosimilar del laboratorio Gema Biotech. A partir de dicha incorporación, el principio activo pasa de ser único a poco competido, modificándose la banda de descuento de un 50 a 63%. (Ver Anexo - Acta de Comisión de Seguimiento N°13). Es decir, que, en este caso particular, podemos observar que el ingreso de un competidor con igual principio activo ya genera un ahorro inmediato, dado que el mecanismo de compra por convenio establece un mayor descuento, es decir, que se pague un precio menor por unidad, por el hecho de presentar competencia.

Asimismo, podemos observar que, por la propia metodología de cálculo de ingreso al convenio (ver anexo – Convenio Especifico) un producto nunca puede ingresar con un precio

superior al que tiene el producto ya existente. Por lo tanto, tanto por el mecanismo de bandas como por el mecanismo de ingreso establecido en la metodología de cálculo, se propicia que el ingreso de nuevos competidores garantice una reducción de precio, al menos al momento de la incorporación.

En el grafico que presenta la evolución de precios observamos el salto abrupto que se genera en el precio del original, para ambas concentraciones, cuando se incorpora el biosimilar. Además, puede apreciarse que el biosimilar se incorpora con un precio sensiblemente inferior al del original, del orden del 23%.

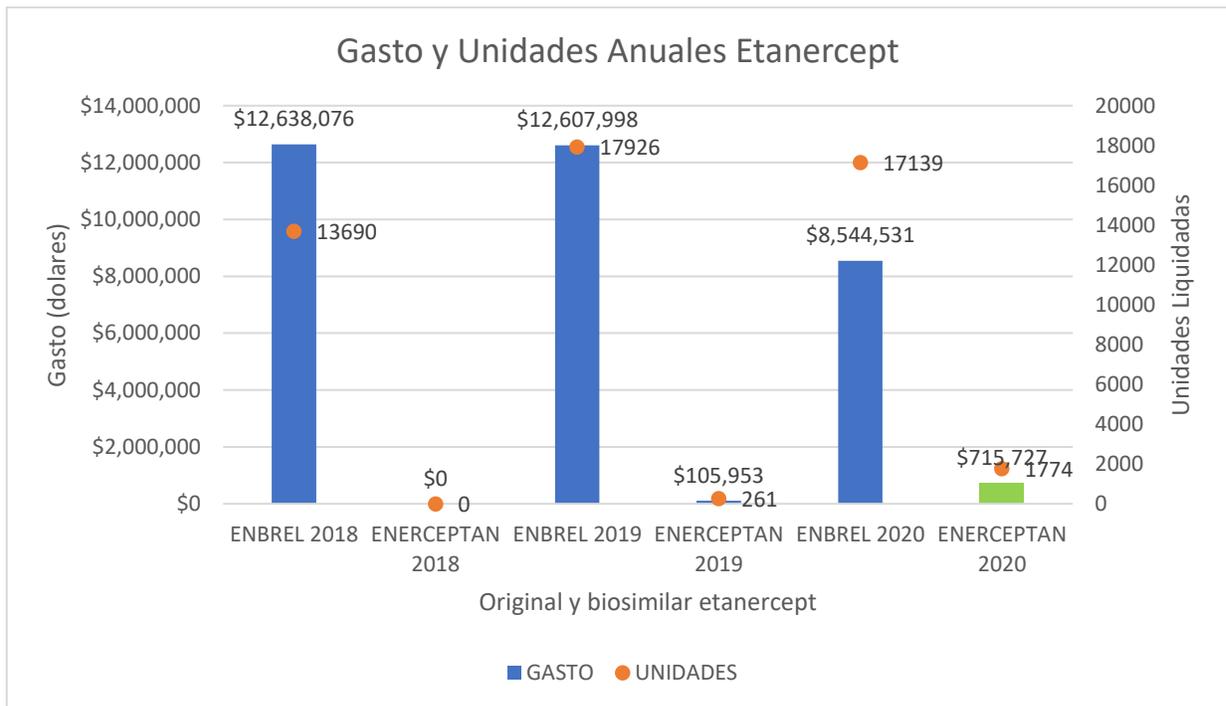


Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

En términos de gasto y unidades, este caso resulta bastante diferente. En el grafico siguiente podemos apreciar que entre los años 2018 y 2019 casi el 100 por ciento de las unidades corresponde al producto original. Si bien en julio 2019 ya existía la alternativa del biosimilar, no se observa prácticamente consumo de dicho producto. Las unidades liquidadas de ENERCEPTAN son inferiores al 2% de las unidades totales de ese año. En 2020, se observa un ligero crecimiento del número de unidades dispensadas del biosimilar, sin embargo, la proporción es inferior al 10%.

A pesar de no haber una gran penetración del biosimilar, que la evaluaremos más adelante, se observa que gasto disminuyo, dado que el precio del original se redujo como

consecuencia de la incorporación del biosimilar. Si hacemos una relación entre el gasto anualizado y las unidades dispensadas de ENBREL, obtendremos que el precio unitario del ENBREL en 2018 era de alrededor de 900 dólares y en 2020 pasa a ser de un poco menos de 500 dólares.



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

5.2 Estimar la penetración en el mercado desde la incorporación de los biosimilares por el INSSJP para pacientes incidentes

De los datos aportados previamente, podemos observar que cada uno de los principios activos seleccionados poseen mecanismos de compra distintos o han sufrido situaciones cambiantes en cuanto a la estrategia de compra a lo largo del tiempo.

En el caso del rituximab, ambos productos, es decir el original y el biosimilar ingresaron conjuntamente al convenio y siempre se dispensaron a PVP PAMI + descuento por banda de poco competido. Por otro lado, Bevacizumab tiene la particularidad de que, si bien ambos ingresaron juntos también, luego pasaron a la modalidad de compra conjunta con participación de ambas marcas. En tanto que el Etanercept tuvo primero al original en convenio y luego se sumó el biosimilar.

Para analizar la penetración en el mercado relevante para el INSSJP, nos enfocamos específicamente en observar cuales fueron las fluctuaciones en el número de unidades dispensadas sin dejar de tener en cuenta que existen varios componentes externos que influyen sobre estas fluctuaciones. Podemos citar entre ellos, la sustitución de una marca por otra por parte del distribuidor por cuestiones de falta de stock, o las prescripciones por genérico que delegan directamente la selección de la marca al administrador del convenio.

En el caso de etanercept, el alta del biosimilar al convenio lleva de un proceso de evaluación y administrativo que, en general, puede demorar el ingreso del producto, permitiendo que el original se mantenga durante un tiempo prolongado como único, afectando la penetración probablemente por un fenómeno de fidelización de la marca.

La penetración en el mercado de los biosimilares esta también fuertemente condicionada por la prescripción por parte de los profesionales médicos y por la capacidad del laboratorio productor de imponer o promocionar su marca. Si bien no está permitido la publicidad en medios de comunicación de este tipo de productos, si se permite la propaganda médica, mediante los agentes de propaganda médica o las exposiciones en congresos o eventos organizados por los laboratorios productores de las tecnologías. Nos referiremos en mayor profundidad en este punto en particular en el apartado de Transferencia de pacientes de una marca a otra.

Rituximab

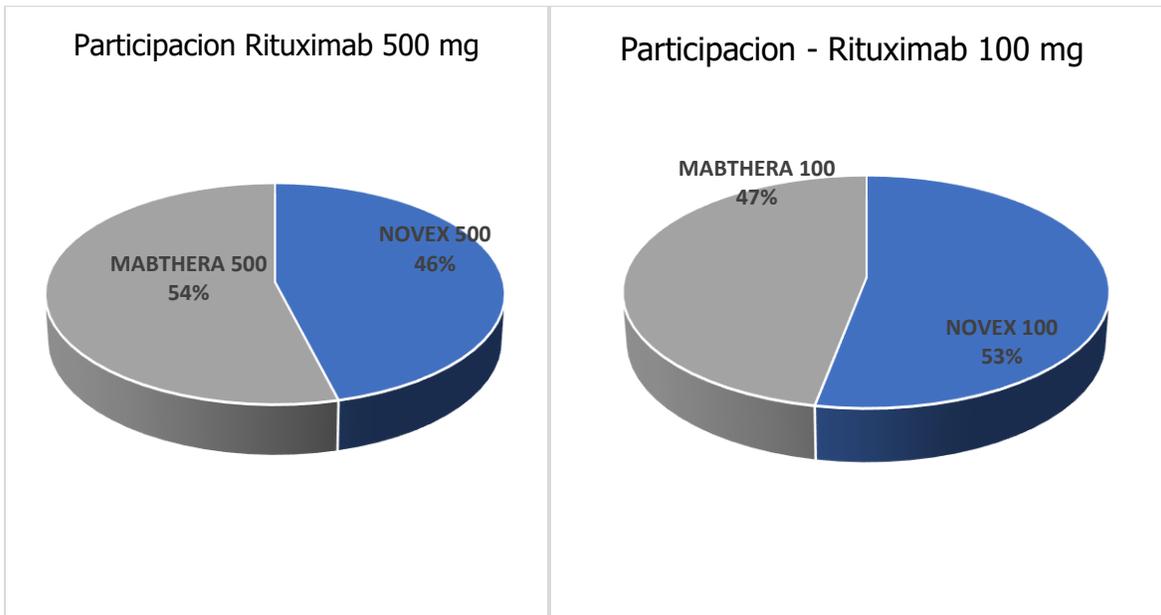
Para analizar la penetración del biosimilar NOVEX se muestra en la tabla 1 los datos de las unidades liquidadas anualmente para ambas marcas detallado por concentración.

AÑO	NOVEX 100	MABTHERA 100	NOVEX 500	MABTHERA 500
2018	2491	2193	2992	3713
2019	2607	2449	3567	4298
2020	2547	2217	3077	3556

TOTALES	7645	6859	9636	11567
----------------	-------------	-------------	-------------	--------------

Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Con los datos aportados en la tabla previa se ha calculado el “share”, es decir, la participación relativa del biosimilar y el original sobre el volumen total de unidades entregadas en el periodo 2018 y 2020



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Se ilustra en los gráficos que hay una participación similar de cada marca, cercana al 50%. Sin embargo, para la contracción de 100 mg NOVEX tiene una mayor proporción de unidades vendidas y en la concentración de 500 mg esa relación es inversa. En términos absolutos, el volumen de unidades de venta de la concentración de 500 mg es superior, siendo más de 20 mil unidades vendidas sumando el original y el biosimilar, con preponderancia del original.

Bevacizumab

Como ya se ha citado en el apartado previo, ambos productos conteniendo bevacizumab, tanto el original como el biosimilar, están incluidos en el Vademécum del PAMI desde el inicio del convenio marco (2018). No obstante, inicialmente se adquirió por el mecanismo de compra por convenio durante 2018 y mitad de 2019, pasando luego a la modalidad de compra conjunta.

Si se analizan el número de unidades liquidadas independientemente de la modalidad de compra, se observa una preponderancia por parte del biosimilar en todos los periodos y en ambas concentraciones.

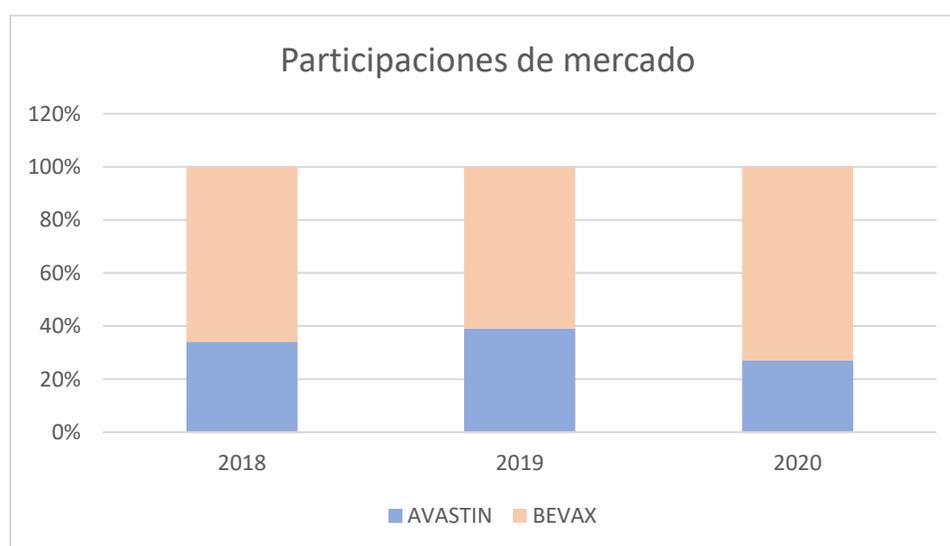
Producto	Presentación	Unidades			Share		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
AVASTIN	100 mg/4 ml a. x 1	4018	5050	3127	34%	41%	27%
AVASTIN	400 mg/16 ml a. x 1	3741	4591	3122	35%	38%	27%
BEVAX	100 mg vial x 1 x 4 ml	7858	7387	8460	66%	59%	73%
BEVAX	400 mg vial x 1 x 16 ml	6923	7457	8281	65%	62%	73%

Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Aquí podemos citar, dado que hay dos mecanismos de compra diferenciados, cuáles fueron las unidades adjudicadas a cada uno de los laboratorios participantes de la compra conjunta

En tanto, en la compra inicial) Roche adjudico 3.913 unidades de Bevacizumab 100 mg y 3.517 unidades de la concentración de 400mg, por un total de 137 millones de pesos (ver anexo - Resolución de adjudicación). Por su parte, Elea adjudico 9.131 unidades de bevacizumab por 100 mg y 8.207 de la concentración de 400 mg, por un total de 329 millones de pesos. Es decir, que la relación de dispensa de unidades que se venía dando durante el convenio, se mantuvo durante la licitación, mostrando una tendencia de alrededor 70:30 a favor del biosimilar.

Si bien durante el 2019, se observa un pequeño aumento en la cuota de mercado del AVASTIN asumimos que se debe a las fluctuaciones propias que se asocian con la disponibilidad de unidades al momento de la entrega de las marcas adjudicadas. No obstante, al ver el número de unidades adjudicados en el pliego, se percibe claramente la preponderancia del biosimilar.



Fuente: Elaboración propia. Datos de Liquidación año 2018 - 2020

Se muestra en la tabla siguiente el promedio mensual de unidades liquidadas por año.

	2018	2019	2020
AVASTIN 100	402	421	284
AVASTIN 400	374	383	284
BEVAX 100	786	616	769
BEVAX 400	692	621	753

Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación, licitación y renovación extraordinaria.

Se detalla también las unidades adjudicadas en la ampliación y la renovación extraordinaria.

<i>Marca comercial</i>	Ampliación	Renovación extraordinaria
AVASTIN 100	1.928	3.012
AVASTIN 400	1.007	4.524
BEVAX 100	1.826	14.040
BEVAX 400	1.641	9.960

Fuente: Elaboración propia. Datos de licitación y renovación extraordinaria (*).

(*) Ver anexo - Resolución renovación extraordinaria

Etanercept

Para el caso de Etanercept, podemos observar cómo se comporta la penetración del biosimilar cuando el original se encuentra previamente en convenio. Durante 2018 y hasta julio de 2019, la única alternativa disponible para los afiliados de PAMI en tratamiento con esta molécula fue el ENBREL. A partir de agosto se observan las primeras unidades liquidadas del biosimilar ENERCEPTAN.

En la tabla anexa se detalla las unidades liquidadas anualmente y la participación porcentual.

NOMBRE COMERCIAL	PRESENTACION	Unidades			Share		
		2018	2019	2020	2018	2019	2020
ENBREL	25 mg jga. prell.x 4	403	416	313	100%	94%	81%
ENBREL	50 mg autoinyector x 4	13.287	17.510	16.826	100%	99%	91%
ENERCEPTAN	25 mg jga. prell.x 4	0	26	72	0%	6%	19%
ENERCEPTAN	50 mg jga. prell.x 4	0	235	1.702	0%	1%	9%

Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

5.3 Identificar posible intercambio por parte de los médicos prescriptores de la terapia de referencia.

Dentro del mercado de los biológicos, uno de los puntos más discutidos probablemente se remita a la sustitución o intercambiabilidad de marcas. De hecho, no existe en la actualidad un consenso a nivel global respecto de la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos.

La intercambiabilidad hace referencia a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Esto podría significar cambiar un producto de referencia por un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo puede realizarse mediante: un cambio, que es el proceso por el cual el profesional que extiende la receta decide cambiar un medicamento por otro con el mismo fin terapéutico o una sustitución (automática), que es la práctica de dispensar un medicamento en lugar de otro medicamento equivalente e intercambiable a nivel farmacéutico sin consultar con el prescriptor. (EMA, 2019)

En algunos países europeos, entre ellos Francia, Alemania y España el cambio de un medicamento biológico innovador o biosimilar por otro debe realizarse bajo la responsabilidad del facultativo tratante o siguiendo la política establecida en el centro asistencial, pero siempre procurando mantener la trazabilidad de las sustituciones realizadas. Esta trazabilidad es altamente importante, dado que permitirá asociar los efectos adversos, en caso de producirse, a un paciente, a un producto y a un lote determinados. Por ello, la intercambiabilidad es posible pero siempre bajo el conocimiento y la autorización del médico responsable del tratamiento del paciente. Sin embargo, existen regulaciones específicas que tratan de impedir la sustitución automática. (Lens, 2018)

Fuera de Europa, Japón y Australia no permiten la sustitución automática de biosimilares, mientras que en EE. UU. existe una alta variabilidad entre los estados que conforman el país, con muchos de ellos que sí lo permiten, a no ser que el clínico especifique lo contrario. (Ver anexo - Cuadro Intercambiabilidad)

Varios países de Latinoamérica, entre los que se incluyen Colombia, Brasil, Chile y Argentina no han fijado una posición respecto de la sustitución o la intercambiabilidad. (Jorgesen N., 2020)

Dentro de lo que es el PAMI se han recolectado los datos de los pacientes que durante el periodo en estudio comprendido entre 2018 y 2020 tuvieron un intercambio o sustitución del producto biológico de referencia al biosimilar.

Es importante destacar que no hay registro del motivo que generó la sustitución o intercambio, como así tampoco se conoce específicamente cuál de los dos procesos ocurrió, es decir, si el cambio se originó a nivel del médico prescriptor o a nivel de la droguería o farmacia. Nuevamente, el hecho de que no exista en nuestro país una normativa explícita

en relación con la intercambiabilidad de los medicamentos biológicos genera que haya poco registro documentado al respecto.

No obstante, podemos observar que ocurre con el comportamiento de estos productos seleccionados para poder luego interpretar los resultados y arribar a algunas conclusiones que probablemente en un futuro nos den la posibilidad de tomar acciones concretas según las necesidades relevadas.

Para poder determinar el grado de transferencia entre marcas, inicialmente se ha calculado la cantidad de afiliados de la obra social anuales y totales que estuvieron en tratamiento con alguno de los productos con los principios activos analizados durante el periodo 2018 a 2020.

Los totales representan el número de afiliados únicos que estuvieron en tratamiento con la droga indicada entre 2018 y 2020.

DROGA	2018	2019	2020	TOTALES
RITUXIMAB	1890	2016	1788	4085
BEVACIZUMAB	1956	2055	2019	4481
ETANERCEPT	1962	2208	2377	3071

Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

Se ha determinado el número de afiliados que han intercambiado su tratamiento entre el biológico de referencia y el biosimilar o viceversa entre los años 2018 y 2020.

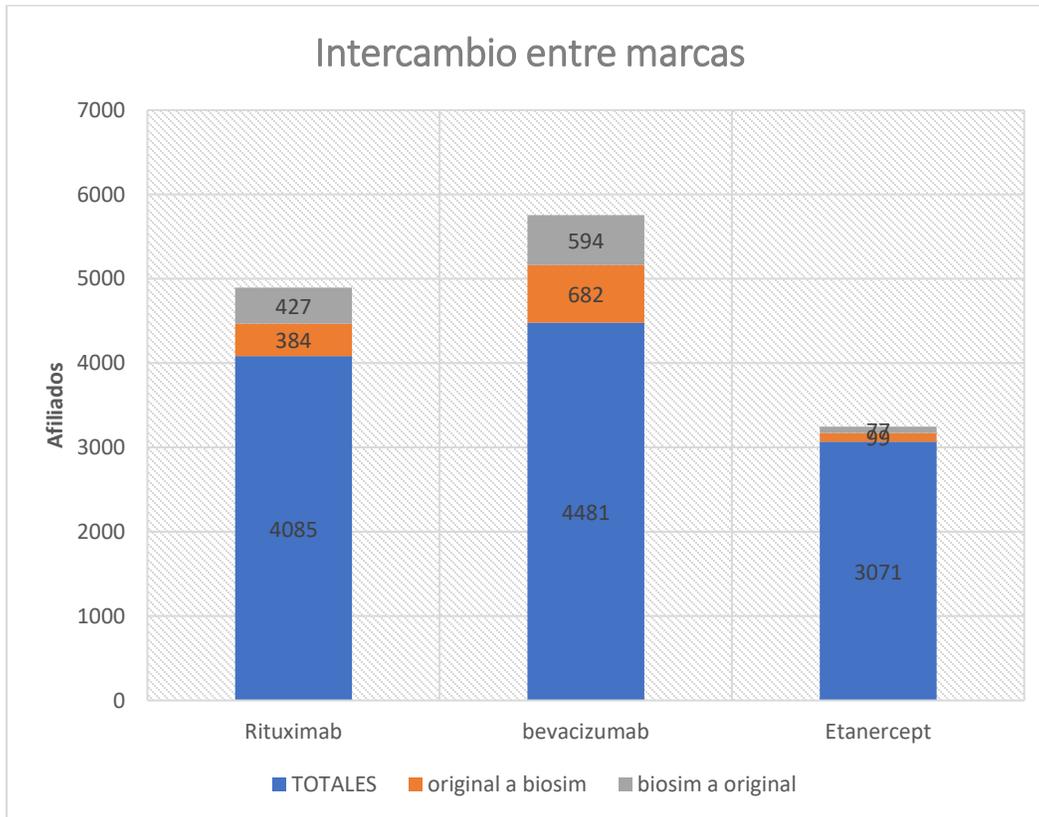
Los datos aportados deben ser interpretados como el número de afiliados que iniciaron tratamiento con una marca, ya sea del biosimilar o del biológico original y luego tuvieron consumo de otra.

DROGA	Biológico original	Biosimilar	Afiliados
Rituximab	MABTHERA	NOVEX	384
bevacizumab	AVASTIN	BEVAX	682
Etanercept	ENBREL	ENERCEPTAN	99

DROGA	Biosimilar	Biológico original	Afiliados
Rituximab	NOVEX	MABTHERA	427
bevacizumab	BEVAX	AVASTIN	594
Etanercept	ENERCEPTAN	ENBREL	77

Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

Gráficamente podremos visualizar el mayor número de intercambios se produjo en el Bevacizumab, donde, entre un 13 y un 15% de los beneficiarios realizaron un cambio en la marca. Para Rituximab las transferencias entre marcas representan alrededor de un 10%, mientras que para etanercept son de apenas el 3%.



Fuente: Elaboración propia con datos de la base de datos del INNSJP.

De los datos obtenidos podemos ver que no se aprecia una preferencia específica hacia ninguno de los dos productos por parte de los prescriptores. Es decir, los pacientes han intercambiado las marcas ampliamente durante el intervalo de tiempo establecido, ya se de original hacia biosimilar como a la inversa.

Es preciso en este punto remarcar que, dado que los productos poseen diversos mecanismos de compra, esta selección hacia una marca u otra muchas veces se ve influenciada por dichos mecanismos. Es decir, más allá de la marca que pueda indicar la prescripción que emite el médico, muchas sustituciones se dan a nivel droguería en función del stock existente al momento del requerimiento. Por otra parte, en el caso de que una marca este licitada, solo se puede dispensar esa, a pesar de que la prescripción pueda indicar una diferente. En el caso de la compra conjunta de Bevacizumab, ambas marcas se encontraban incluidas dentro de la licitación, por lo tanto, ambas podían ser prescriptas y dispensadas.

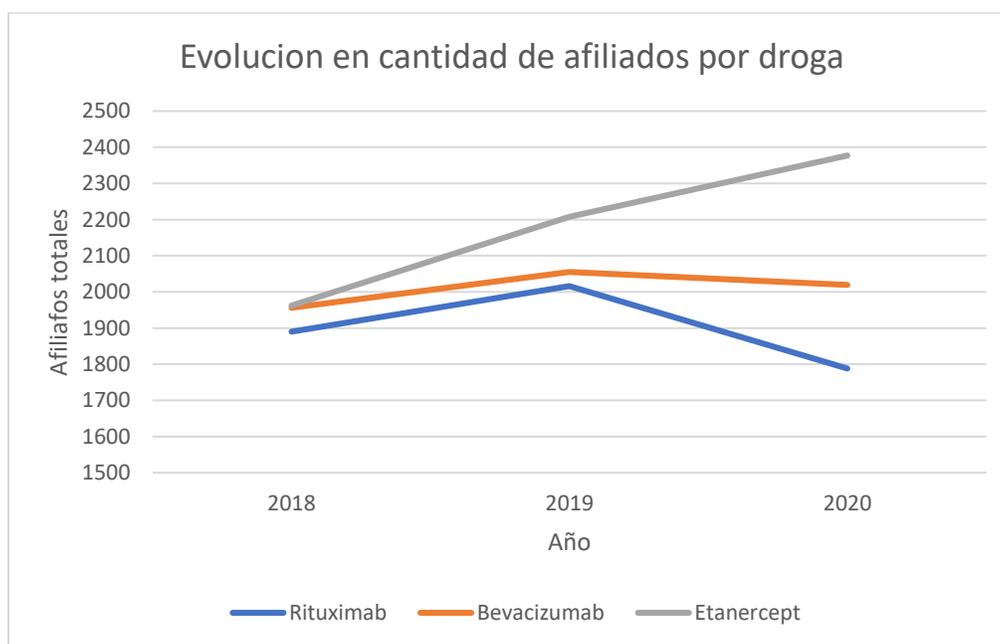
5.4 Determinar el incremento del acceso efectivo de pacientes de INSSJP por sustitución de biosimilares en el período seleccionado.

Garantizar el acceso efectivo a los medicamentos, insumos y tecnologías médicas es un desafío que va más allá de la compra de los insumos. El acceso efectivo no sólo implica la dispensa del medicamento prescrito, sino que también considera la seguridad de los medicamentos y su oportuna y adecuada prescripción. Por tanto, se ven involucrados diversos sectores en la cadena e implica un minucioso proceso de planeación, logística y regulación.

En este contexto es importante resaltar que dadas las implicancias que contempla el acceso efectivo a medicamentos y teniendo en cuenta que el INSSJP es un organismo que brinda cobertura de salud a 5 millones de afiliados ubicados a lo largo y a lo ancho de todo el territorio nacional, existen factores que afectan dicho acceso, que están relacionados directamente con el acceso oportuno al centro de salud, o de atención al beneficiario, además de cuestiones de logística o de disponibilidad del medicamento en las diferentes provincias y municipios.

Por lo tanto, se determinó si hubo un incremento en el acceso efectivo a medicamentos biológicos, a partir de los datos de número de afiliados que recibieron medicamentos que poseen biosimilares en el periodo bajo análisis.

Inicialmente se graficó el total anual de afiliados que han recibido alguno de los 3 medicamentos biológicos independientemente de la marca durante el periodo comprendido entre 2018 y 2020.



Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

Se puede apreciar que tanto para Rituximab como Bevacizumab tuvieron inicialmente un crecimiento entre 2018 y 2019. Luego rituximab tienen una leve caída y bevacizumab se mantiene prácticamente constante en el número de pacientes que acceden al tratamiento. Del mismo modo se observa que el etanercept fue creciendo gradualmente en número de afiliados en los sucesivos años.

En porcentajes, el número de afiliados que accedieron a rituximab creció un 7% en 2019 y luego tuvo una caída del 5% respecto al número de beneficiarios tratados en 2018.

Por su parte, el bevacizumab tuvo un incremento del 5% entre 2018 y 2019, y una caída del 2% entre 2019 y 2020, alcanzando un crecimiento 3% de afiliados en los últimos dos años en relación con 2018.

El etanercept en cambio mantuvo un crecimiento sostenido inicialmente de un 13% en 2019 y luego un 8% adicional, alcanzando un crecimiento del orden del 20% en dos años.

En relación con las marcas específicas se han volcado los datos en una tabla para una mejor comprensión del comportamiento.

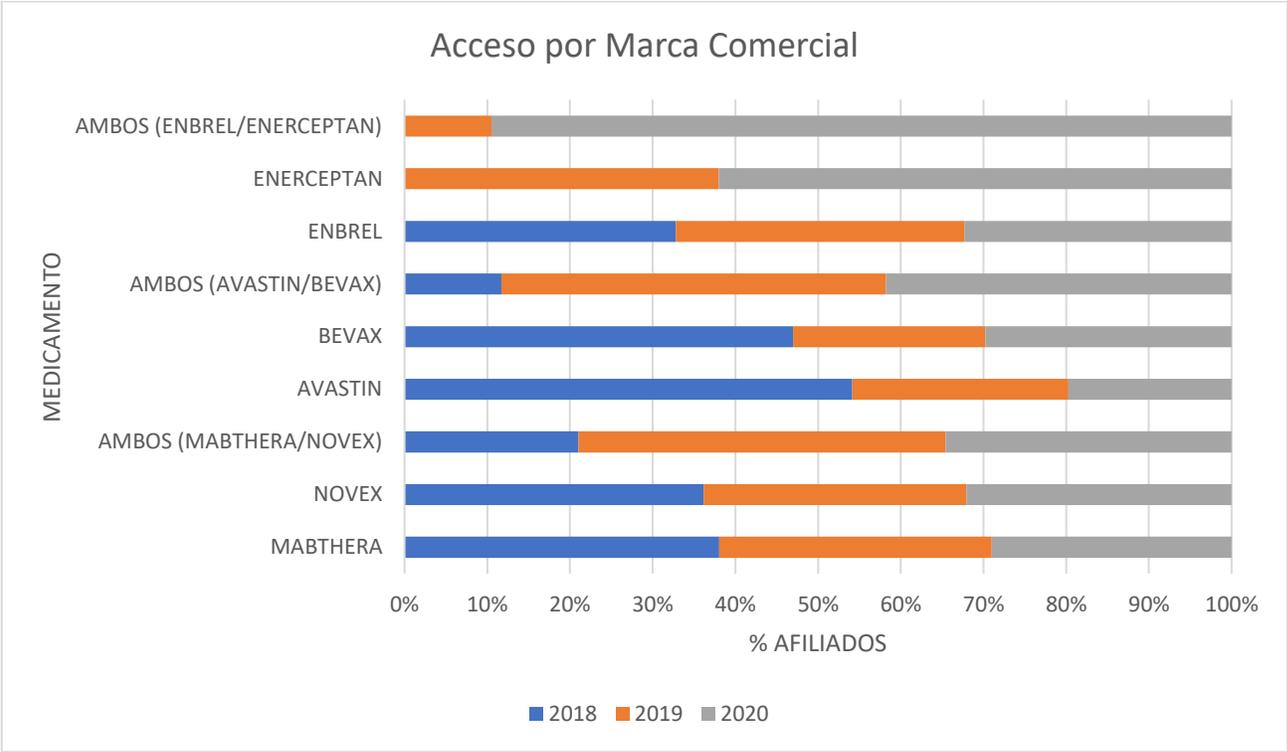
MEDICAMENTO	2018	2019	2020
rituximab			
MABTHERA	906	785	691
NOVEX	688	605	610
AMBOS PRODUCTOS	296	626	487
Total rituximab	1890	2016	1788
bevacizumab			
AVASTIN	535	258	195
BEVAX	1107	548	702
AMBOS PRODUCTOS	314	1249	1122
Total bevacizumab	1956	2055	2019
etanercept			
ENBREL	1962	2088	1933
ENERCEPTAN		84	137
AMBOS PRODUCTOS		36	307
Total etanercept	1962	2208	2377

Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

En el caso del etanercept observamos que hubo un claro crecimiento del número de afiliados totales que acceden al tratamiento como ya lo mencionamos previamente y ese crecimiento guarda relación directa con el aumento en el número de beneficiarios que recibieron el biosimilar ENERCEPTAN.

En relación con el Bevacizumab se observa una preponderancia de afiliados que reciben el biosimilar BEVAX en todos los periodos y a la inversa en el caso del Rituximab.

Dado que existe un grado importante de fluctuación en el número de afiliados que reciben una u otra marca comercial el dato resulta poco concluyente.



Fuente: Elaboración propia. Datos de liquidación 2018 – 2020.

6. Conclusiones

Del Impacto presupuestario:

- En línea con lo que sucede a nivel global se observa que los biosimilares han tenido un impacto significativo sobre la reducción de costos para el PAMI. No obstante, los mecanismos de adquisición son un factor determinante en lograr mejores precios e impactos más significativos.
- El ahorro más significativo se genera cuando los productos son incluidos en un proceso licitatorio. Se observa que se obtienen precios sumamente más bajos tanto de los productos originales como de biosimilares. Además, al mantenerse fijos durante todo el proceso, se asume que generan ahorros adicionales vistos los fenómenos inflacionarios que atraviesa nuestro país.
- La incorporación de una nueva marca, cuando el principio activo en cuestión se encuentra como único dentro del Convenio genera una reducción de precio en dicho medicamento. Es decir, la competencia genera una disminución de precios de medicamentos.
- El hecho que los productos se introduzcan simultáneamente dentro del convenio no genera ahorros significativos.

De la Participación:

- El tiempo dentro del Vademécum parece ser un factor determinante para que el biosimilar pueda ir penetrando en el mercado. Es decir, cuando por un tiempo prolonga existe una única marca, en este caso, el original, la penetración en el mercado pareciera darse lentamente.
- La participación ampliamente superior del biosimilar BEVAX relegando al original AVASTIN generó que el precio de adjudicación del original se posicionara por debajo del biosimilar.

De la intercambiabilidad o sustitución:

- No se ha podido determinar que exista una preferencia específica por parte de los médicos prescriptores para indicar una marca de un biológico original o un biosimilar.

- La falta de información respecto de la prescripción de la receta frente a la dispensa realizada ocasiona que no pueda determinarse si hubo eventualmente sustitución de marca a nivel droguería del medicamento finalmente dispensado.

Del acceso efectivo al tratamiento:

- El producto Etanercept, donde primero solo existía una única marca y luego de un tiempo relativamente prolongado se incorpora otra, parece generar un aumento en el número de pacientes que accede al tratamiento.
- En el caso de los productos que ingresaron simultáneamente a la cobertura, se observó que el número de afiliados se mantuvo relativamente constante independientemente de los mecanismos de compra diferenciales.

7. DISCUSION:

- Los biosimilares tienen el potencial de generar ahorros al Sistema por inducción de competencia, logrando la reducción de precios y, por lo tanto, permitiendo que esos recursos se vean reinvertidos para poder ampliar la población que accede a tratamientos de alto precio. Sin embargo, este círculo virtuoso no se genera per se con la incorporación de los biosimilares, sino que debe estar acompañado de numerosas acciones que propicien que dicha incorporación permita obtener los resultados deseados, es decir, mejor el acceso a las tecnologías innovadoras a costos sustentables y sostenibles.
- La evidencia sugiere que basar la compra de biosimilares en concursos públicos podría, en función del número de participantes, reducir precios y generar ahorros. Sin embargo, también podría suponer una barrera que desincentive la entrada al mercado, especialmente si en el concurso el ganador se lo lleva todo. Asimismo, en estos casos se corre el riesgo de un posible desabastecimiento del mercado. (Lens, 2018)
- La decisión de adjudicación de una licitación no debe basarse únicamente en el precio. También deben reflejar un enfoque basado en los valores, teniendo en cuenta múltiples factores que influyen además del precio. Factores inherentes al producto, como los dispositivos de administración del medicamento, o servicios de valor añadido para el paciente (ej. teleasistencia, programas de soporte de la adherencia al tratamiento), para el hospital (ej. optimización del stock de la farmacia hospitalaria, garantía de suministro), y formación, y educación para Profesionales Sanitarios y Pacientes, deben ser tenidos en cuenta como valores para mejorar aún más la eficiencia del Sistema Sanitario.
- Dentro de la Argentina no hay un marco normativo que regule la sustitución o intercambio de marca de medicamentos biológicos. Esto genera que la decisión quede en potestad del prescriptor y/o eventualmente del financiador a través de sus mecanismos de adquisición y distribución de medicamentos. El establecimiento de sistemas adecuados que aseguren la trazabilidad es fundamental, para evitar que se den cambios repetidos entre el original y el biosimilar y que pueda favorecer el riesgo de inmunogenicidad. De hecho, es fundamental asegurar en todo momento la trazabilidad, necesaria para el análisis causal cuando se produce una reacción adversa a un medicamento, y más teniendo en cuenta que tanto biosimilar como biológico de referencia comparten DCI. (Lens, 2018)
- La experiencia global sugiere que las condiciones más importantes para una exitosa incorporación de los biosimilares al mercado pasan por medidas tales como campañas de información dirigidas a los prescriptores, la creación de incentivos orientados a aumentar la prescripción (guías clínicas que fomenten la utilización de los biológicos más coste-efectivos, o cuotas específicas de prescripción) y la

divulgación de datos de ahorro y acceso a pacientes logrados con los biosimilares.
(Lens, 2018)

GLOSARIO

- Impacto financiero: Gasto de los ingresos que surgen de un cambio en las condiciones del mercado, falla de un producto, u otros eventos bajo o fuera del control de la administración.
- Acceso efectivo: La posibilidad que tiene cada individuo de hacer uso de los servicios cuando lo requiere
- Medicamento biosimilar: un medicamento biológico equivalente en calidad, eficacia y seguridad a un medicamento biológico original, llamado producto de referencia.
- Medicamentos esenciales: medicamentos que satisfacen las necesidades prioritarias de salud en la población.
- Cuota de mercado (Market Share): indica el tamaño de la porción de mercado que una empresa tiene en un determinado segmento o en el volumen de ventas total de un determinado producto.
- Licitación: Sistema por el que se adjudica la realización de una obra o un servicio, generalmente de carácter público, a la persona o la empresa que ofrece las mejores condiciones.
- Compra Conjunta: modalidad de compra en la que los compradores se organizan y unen para obtener un mejor precio al comprar de forma consolidada.
- PAMI: Programa Asistencial Medico Integral.
- ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
- INNSJP: Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados.
- SSS: Superintendencia de Servicios de Salud.
- INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos
- EMA: European Medicine Agency
- FDA: Food and Drugs Administration

Consideraciones Éticas:

Declaro bajo juramento que todos los datos que sean aportados en el Trabajo de Tesis pertenecientes al Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados han sido autorizados para su utilización en el presente trabajo de tesis por la Gerencia de Medicamentos del INSSJP.

Declaro bajo juramento conocer y respetar las normas legales y ética internacionales, nacionales y provinciales: Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y experimentación biométrica en seres humanos de CIOMS/OMS; las Pautas Internacionales para la evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos CIOMS/OMS, las guías operacionales para Comités de Ética que evalúan protocolos de la OMD 2000, la Declaración de Derechos Humanos y Bioética UNESCO del 2005 y las normas nacionales vigentes del Ministerio de Salud de la Nación.

Bibliografía

- A.N.M.A.T. (29 de 10 de 2018). *Argentina.gob.ar*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/medicamentosbiologicos>
- Almudena González, Y. I. (Noviembre de 2017). *Introducción de los Biosimilares en España. Estimación del Ahorro para el Sistema Nacional de Salud*. Obtenido de weber.org.es: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/04/DT-002-Introducci%C3%B3n-de-los-Biosimilares-en-Espa%C3%B1a_vf.pdf
- Almudena González, Y. I. (Noviembre de 2017). *La Introducción de Biosimilares en España. Estimación del Ahorro para el Sistema Nacional de Salud*. Obtenido de Fundación Weber: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/04/DT-002-Introducci%C3%B3n-de-los-Biosimilares-en-Espa%C3%B1a_vf.pdf
- ANMAT. (2020). *Vademecum Nacional de Medicamentos*. Obtenido de <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- ANMAT. (2021). *Vademecum Nacional de Medicamentos*. Obtenido de <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- Biosim - Asociación Española de Biosimilares. (2018). *Decálogo del Medicamentos Biosimilar*. Obtenido de <https://www.biosim.es/documentos/decalogo-del-medicamento-biosimilar.pdf>
- Bisang, R., Luzuriaga, J., & San Martín, M. (Septiembre de 2017). *El mercado de los medicamentos en Argentina*. Obtenido de <http://fcece.org.ar/wp-content/uploads/informes/medicamentosargentina.pdf>
- CAEME. (17 de 10 de 2019). *El Desafío que Implican los fármacos biosimilares*. Obtenido de <https://www.caeme.org.ar/el-desafio-que-implican-los-farmacos-biosimilares/>
- Cámara Argentina de Casas y Agencias de Cambio (CADECAC). (2021). *CADECAC*. Obtenido de http://www.cadecac.com.ar/cotizaciones_historicas.php
- Carlos Correa, C. B. (2011). Patentes, suministro de medicamentos y protección de la salud pública. *Rev Argent Salud Pública*, 19-27.
- Cetrángolo, O. (2014). Financiamiento fragmentado, cobertura desigual y falta de equidad en el sistema de salud argentino. *REV. DE ECONOMÍA POLÍTICA DE BS. AS. | Año 8 | Vol. 13 | 2014 | 145-183 | ISSN 1850-6933*.
- Cetrángolo, O., & Goldschmit, A. (Julio de 2018). *Obras Sociales en Argentina. Origen y situación actual de un sistema altamente desigual*. Obtenido de <http://fcece.org.ar/wp-content/uploads/informes/obras-sociales-argentina.pdf>

COMISIÓN NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA. (2019). *IM 4 - Informe técnico sobre las condiciones de competencia en el mercado de medicamentos*. Cuidad de Buenos Aires. Obtenido de https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/im._4._medicamentos._disposicion_y_anexo.pdf

Consejo Federal de Salud. (Marzo de 2018). Obtenido de https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-11/la_rioja._anexo_iv_presentacion_pami.pdf

De la Puente Catalina, T. S. (2009). *Propiedad intelectual y medicamentos: El caso de la República Argentina. Serie de Estudios N°9 . Isalud.*

EMA - *Ficha tecnica o resumen de las características del producto - Avastin*. (2021). Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf

EMA. (2019). *Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals*. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf

EMA. (2021). *EMA - Ficha tecnica o resumen de las características del producto - Mabthera*.

EMA. (2021). *Ficha tecnica o resumen de características del producto - Mabthera*. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_es.pdf

EMA. (2021). *Ficha técnica o resumen de las características del producto - Enbrel*. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_es.pdf

Fernandez, A. G. (2016). *Analisis de Mercados de Salud - Parte I*. Isalud.

Fondo Nacional de Recursos de Uruguay. (2000). *Política y Gestión de la Cobertura de Medicamentos de Alto Costo - Publicación Técnica N°13*. Montevideo.

INSSJP. (s.f.). Obtenido de <https://www.pami.org.ar/historia>

INSSJP. (s.f.). Obtenido de https://prestadores.pami.org.ar/medicamentos_pami.php?vm=2

Jorgesen N., S. E. (2020). *Impacto económico de la introducción de productos biosimilares de Bevacizumab y Rituximab al Sistema de Salud Argentino*. Buenos Aires: Centro de Estudios de Tecnologías Sanitarias (CETSA) / Universidad ISALUD;.

Lema Spinelli, S. (2015). *Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos: las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. Revista de Bioética y Derecho, 81-89.*

- Lens, C. C. (2018). *Libro Blanco de los Medicamentos Biosimilares en España: Innovación y Sostenibilidad*. Madrid - España: Fundacion Gaspar Casal.
- Lobo, F., & Velarde Fuertes, J. (1992). *Medicamentos: Economía y política*. Elsevier : Masson.
- Maceira D., C. C. (Agosto 2010). *Coordinación e integración: el desafío del sistema de salud argentino*. Obtenido de <https://eco.mdp.edu.ar/cendocu/repositorio/01126.pdf>
- Maceira, D. (2005). *Descentralización y Equidad en el Sistema de Salud Argentino*. Obtenido de Centro de Estudios de Estado y Sociedad: <https://www.danielmaceira.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/Maceira-Argentina2005final.pdf>
- Maceira, D. (2015). *Cadena de Comercializacion de Medicamentos. Incentivos, tendencias globales y la Experiencia Argentina*. Obtenido de https://www.danielmaceira.com.ar/wp-content/uploads/2018/06/Doc_t128-Cadena-de-Comercializacio%CC%81n-de-medicamentos.pdf
- Maceira, D. (2018). *Cobertura de Enfermedades de Alto Costo, y el Accionar del Sistema Único de reintegros en Argentina*. CEDES.
- Maceira, D. (2020). *Caracterización del Sistema de Salud Argentino. Debate en el contexto Latinoamericano*. Obtenido de <http://repositorio.cedes.org/handle/123456789/4536>
- Maryam Bigdeli, B. J. (Octubre 2013). Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy and Planning*, 692-704.
- Mikulic, M. (Junio de 2020). *Top pharmaceutical products by sales worldwide 2019*. Obtenido de Statista: <https://www.statista.com/statistics/258022/top-10-pharmaceutical-products-by-global-sales-2011/>
- Ministerio de Salud de Nación. (Nobiembre 2019 de 2019). Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-gasto-en-salud-represento-el-94-por-ciento-del-pbi-en-el-ano-2017>
- Müggenburg Rodríguez V., M. C., & Pérez Cabrera, I. (enero-abril, 2007). Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. *Enfermería Universitaria*, vol. 4, núm. 1, pp. 35-38.
- Néboa Zozaya, S. P.-C.-G. (2017). *La Regulación y financiación de los biosimilares en la OCDE*. Obtenido de Fundación Weber: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/04/La_Regulacion_y_financiacion_de_los-biosimilares_en_la-OCDE_weber.pdf
- Orrego, C. A. (2015). *Patentes de Invención - Regulación y efectos en el mercado farmacéutico*. . Santiago, Chile: Universidad de Chile - Facultad de Derecho.

OSCANOA, T. J. (2012). Acceso y usabilidad de medicamentos: propuesta para una definición operacional. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, vol.29 (1), pp.119-126.

PAHO. (Octubre de 2009). *El acceso a los medicamentos de alto costo en las Americas: contexto, desafios y perspectivas*. Obtenido de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Accesso-alto-costo-Inf-Tec-1-Oct-5-2009.pdf>

PAHO. (2014). 154.a SESIÓN DEL COMITÉ EJECUTIVO. *ESTRATEGIA PARA LA COBERTURA UNIVERSAL DE SALUD*. Washington, D.C.

PAHO. (2016). EL ACCESO Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS ESTRATÉGICOS1 Y DE ALTO COSTO. 55.o *CONSEJO DIRECTIVO*, (págs. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-10-s.pdf>). Washington, D.C., EUA,.

PAMI - INSSJP. (Octubre de 2018). Obtenido de <https://www.pami.org.ar/novedades/novedad/900>

Tobar, F. (2002). *Acceso a los medicamentos en Argentina: diagnóstico y alternativas*. Obtenido de <http://www.federicotobar.com.ar/pdf/publicaciones/2.pdf>

Tobar, F. (Mayo 2012). En busca de un remedio para los Me-dicamentos de Alto Costo en Argentina. *Boletín Fármacos*, 15 (2) 73-77.

ANEXO

Intercambiabilidad – Regulación por país.

PAÍS	INTERCAMBIABILIDAD Y SUSTITUCIÓN		EVALUACIÓN ECONÓMICA BIOSIMILARES	PROCESO DE FINANCIACIÓN Y REEMBOLSO DE BIOSIMILARES				POLÍTICAS DE FOMENTO DE BIOSIMILARES
	Intercambiabilidad (por parte del prescriptor)	Sustitución (por parte del farmacéutico)		Tipo de proceso	Precios de referencia	Descuentos de precio	Aspectos clave	
España	Permitida, bajo conocimiento y autorización expresa	No permitida por ley sin una autorización expresa del prescriptor	No	Estándar	Sí	Sí	* La reforma de 2014 del SPR incluye la creación de grupos de biosimilares * Reducciones de precio del 30% frente a los originales	- Indicaciones de prescripción - Beneficios financieros - Sesiones de formación
Portugal	Permitida y fomentada	Sin regulación específica	Sí	Estándar	No	Sí	* Su precio debe ser al menos un 20% inferior al del biológico de referencia	- Cuotas mínimas del 20% para cada hospital público
Alemania	Normalmente no recomendada, excepto para algunos grupos específicos de biosimilares	No permitida	No	Abreviado	Sí	Sí (individuales y confidenciales)	* Los biosimilares no son sometidos a evaluación de su beneficio por parte del G-BA * Los biosimilares y sus originales pueden ser incluidos en el mismo grupo de precios de referencia de nivel 1.	- Cuotas variables por regiones (10-50%) - Objetivos de presupuesto regional - Monitorización de pautas prescripción - Canales de comunicación - Sanciones sobre la diferencia entre el presupuesto objetivo y el logrado
Reino Unido	Permitida, si asegura la seguridad del paciente y su adecuada monitorización	No permitida	Sí	Estándar	No	Sí	* Biosimilares sometidos al <i>Multiple Technology Appraisal Programme</i> del NICE (Inglaterra) * Se aceptan modelos de minimización de costes	- Publicación de experiencias reales en que sirvan como referencia - Incorporación en los formularios locales - Foros de formación a prescriptores
Francia	Principio de continuación del tratamiento	Se permite para pacientes naïve de determinados grupos terapéuticos, si no hay oposición clínica, pero no una vez comenzado el tratamiento	Sí	Estándar	Sí	Sí (obligatorios)	* Son analizados individualmente por la Comisión de Transparencia, en base a su valor terapéutico añadido y gravedad de la enfermedad * Diferencial de precio con los originales del 30%, frente al 60% de los genéricos	- Objetivos de presupuesto máximo a nivel regional/nacional
Italia	Permitida. Recomendada para pacientes naïve, pero se deja a criterio del médico	No permitida en la mayor parte de regiones	Sí	Estándar o abreviado	Sí	Sí (al menos -20%)	* Acceso rápido si se le aplica un descuento pre-especificado en función de sus ventas. En caso contrario, negociaciones completas de P&R. * Su precio debe ser al menos un 20% inferior al del biológico de referencia	El 50% de los ahorros generados por los biosimilares se destinaron en una región a aumentar el presupuesto dedicado a medicamentos innovadores
Dinamarca	Permitida y recomendada, a no ser que haya razones clínicas en contra	No permitida, salvo para biológicos duplicados	Sí, pero no obligatoriamente	Estándar	No	Sí (hasta -70%)	* Concursos públicos hospitalarios, con grandes descuentos de precio * Grupos multidisciplinares emiten directrices de uso por patologías.	- Material educativo para profesionales, clínicos y pacientes - Cuotas de prescripción de biosimilares - Compras centralizadas
EEUU	Permitida, si la FDA lo declara intercambiable	Distintas normas regionales. Normalmente sí permitida, a no ser que el clínico especifique lo contrario	No	Abreviado	No	Sí	* Legislación específica contenida en la reforma sanitaria de 2010, con procedimiento abreviado * Medicaid reembolsa el precio del biosimilar más el 6% del precio del original	Políticas regionales: campañas de información a médicos y farmacéuticos, asesoramiento a través de comités terapéuticos
Australia	Permitida, bajo conocimiento y autorización expresa	No permitida sin la autorización expresa del prescriptor	Sí	Estándar	Sí	Sí	* Regulación específica de 2008, actualizada en 2013 * En promedio, el precio del biosimilar está un 16% por debajo del precio del original	
Japón	Se recomienda no cambiar el tratamiento una vez que ha comenzado	No permitida	Sí	Estándar	Sí	Sí (progresivos anuales)	* Reforma regulatoria de 2009 * Diferencial de precio del 20-30% con respecto al biológico de referencia	

Fuentes: Foxon (2015)(21), Dylst (2012)(22), Fuhr (2015)(23), Eur. Biopharmaceutical Enterprises (2015)(16), IMS (2014)(24), EvaluatePharma (2015)(25), WHO (2016)(26), IMS (2016)(6), Eur. Lawyer's Conference (2016)(27), Rovira (2011)(28), Informed(29)

(Lens, 2018)