

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)**ScienceDirect**journal homepage: [www.elsevier.com/locate/vhri](http://www.elsevier.com/locate/vhri)

## Impacto de una Política de Equivalencia Terapéutica en el Precio de Medicamentos en Chile

Carlos Balmaceda, BSc<sup>1</sup>, Manuel A. Espinoza, MD, MSc, PhD<sup>2\*</sup>, Janepsy Diaz, MD, PhD<sup>1</sup><sup>1</sup>Departamento de Asuntos Científicos, Instituto de Salud Pública, Santiago, Chile; <sup>2</sup>Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

### ABSTRACT

Bioequivalence has become a standard request for drug commercialization in most high income countries, and significant efforts have been made to implement it in many low and middle income countries. In Chile, the requirement of bioequivalency has been gradually implemented since 2008, associated to a communication campaign to inform the general population about its scope and importance. The objective of this study is to estimate the effect of the implementation of bioequivalence on the prices of products that have been affected by this policy. We conducted a difference in difference study in a set of 30 chronic use drugs, selected from the eighty clinical guidelines published by the Chilean Ministry of Health. The effect was assessed according to the date when the corresponding ministerial decree was published. A control drug was selected for each analyzed medication in order to estimate the effect of implementation independently of other factors of the market. We identified

three groups of drugs: (i) those which experienced a significant increment of price due to bioequivalence; (ii) those where prices decreased; and (iii) those where prices did not (significantly) change. A sensitivity analysis complemented the study results and identified the significant effect of the date when the bioequivalence was implemented. It is concluded that the implementation of bioequivalence in Chile had a significant effect on prices of some medications. However, the magnitude and direction of such effect depends on the characteristics of the particular market defined by each drug.

**Palabras clave:** therapeutic equivalency, differences in differences, pharmaceutical preparations, Chile.

Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

### Introducción

La equivalencia terapéutica de medicamentos o bioequivalencia se ha definido como la ausencia de una diferencia significativa en la cantidad y velocidad a la cual un ingrediente o fracción activa de los equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas se hace disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra en una misma dosis molar bajo similares condiciones en un estudio diseñado adecuadamente [1]. La demostración de bioequivalencia de medicamentos se debe entender como un estándar de calidad que da cuenta de un efecto similar al del medicamento original o de referencia. Esta condición se ha transformado en un requerimiento mínimo para la comercialización en países de altos ingresos y cada vez más frecuente en países en vías de desarrollo [2,3]. En Chile el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), es la entidad gubernamental reguladora y fiscalizadora encargada de registrar los medicamentos en base a la información de eficacia y seguridad proporcionada por el titular, los cuales permiten la autorización de comercialización.

El mandato de implementar una exigencia de bioequivalencia en Chile data de 1995, donde se establece que el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) aprobará los criterios para su determinación a propuesta del ISP [4]. El año 2005, el MINSAL publicó una lista de principios activos que deben demostrar bioequivalencia [5] y el año 2008 el ISP estableció las normas técnicas para la realización de estos estudios [6]. Hasta el año 2008 no existía ningún medicamento bioequivalente en el mercado chileno, el cual constató un incremento de hasta 325 productos bioequivalentes para fines del 2013. Luego, el 2014 se promulgó la llamada "Ley de Fármacos", la cual indica la obligatoriedad de demostrar estudios de bioequivalencia en plazos determinados por el ISP. Por otro lado, a contar de la fecha de exigencia de la ley de fármacos, todo medicamento que solicite registro al ISP, deberá presentar estudios de bioequivalencia para su autorización comercial. En esta ley también se incluyen diversas acciones que podrían influir en el consumo de medicamentos bioequivalentes, como la obligatoriedad a los médicos de prescribir medicamentos genéricos en los casos que existan bioequivalentes.

**Conflict of Interest:** The authors have indicated that they have no conflict of interests with regard to the content of this article.

**Financiamiento:** El presente estudio fue autofinanciado.

\* Corresponding Author: Dr. Manuel Espinoza, MSc PhD, cambiar por: Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 434, Santiago. Tel. (56)223546807.

E-mail: [mespinoza@ispch.cl](mailto:mespinoza@ispch.cl).

2212-1099\$36.00 – see front matter Copyright © 2015, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2015.04.003>

comercializados, además de la obligación de que todas las farmacias tengan en venta todos los medicamentos bioequivalentes disponibles,

Adicionalmente, se ha iniciado una campaña comunicacional con el objeto de informar adecuadamente a la población respecto de los beneficios de contar con esta certificación. Esta implementación, la cual se encuentra aún en marcha, ha sido gradual tanto en términos de los plazos como del número de principios activos que están sujetos a dicha exigencia.

A lo largo del proceso de implementación de la bioequivalencia ha habido cierta discusión respecto del efecto que tendrá esta política en el precio de los fármacos. Algunos actores han planteado que el precio de los medicamentos disminuirá [7,8], lo cual puede ser explicado por la migración esperada de consumidores desde referentes (más costosos) a genéricos bioequivalentes. Esta mayor demanda inducida por la bioequivalencia, podría generar una disminución del precio de este grupo de fármacos [9,10]. Por otro lado, se ha argumentado que el precio de estos medicamentos genéricos aumentará debido al costo adicional en producir la evidencia de bioequivalencia, la cual será transferida al precio de los mismos. Si bien ambos argumentos tienen bases teóricas éstos no son suficientes para predecir el efecto final, puesto que el grado de variación en los precios debido a la bioequivalencia depende, entre otros factores, del tipo de fármaco, la elasticidad del mismo, el efecto de la campaña comunicacional y eventuales cambios en la prescripción de los profesionales de la salud [10,11]. En este contexto, la hipótesis de trabajo del presente estudio es que la política de bioequivalencia implementada en Chile desde el 2008 produjo un cambio en los precios de medicamentos genéricos (con y sin marca), lo cual es independiente de factores no asociados a la bioequivalencia. El objetivo del presente estudio es estimar el efecto de la implementación de la bioequivalencia en los precios de medicamentos genéricos (con y sin marca) que se encuentren sujetos a esta exigencia en el periodo comprendido entre Febrero del 2009 y Marzo del 2014.

## Metodos

Se llevó a cabo un estudio de diferencias en diferencias (antes después controlado) de un conjunto de medicamentos, que durante el periodo comprendido entre Febrero del 2009 y Marzo del 2014, han pasado a estar bajo exigencia de demostración de su bioequivalencia terapéutica. La selección de medicamentos utilizó una aproximación pragmática, limitando a todos aquellos principios activos que podrían ser potencialmente indicados como consecuencia de la aplicación de las guías clínicas para patologías crónicas que cuentan con garantías explícitas en salud<sup>1</sup>. Para ello, se realizó una revisión de las 80 guías de práctica clínica publicadas por el MINSAL, y se registraron los medicamentos recomendados para uso crónico. De ellos se seleccionaron 44 principios activos, los cuales fueron analizados individualmente.

La variable dependiente del estudio correspondió al precio de venta del medicamento al consumidor, ajustado según inflación a precios equivalentes de Marzo del 2014. La variable independiente correspondió a la implementación de la exigencia de bioequivalencia. Esta se operacionalizó como la fecha de publicación del decreto legal correspondiente, el cual varió entre principios activos. En un subconjunto de medicamentos se

<sup>1</sup>El sistema de salud chileno cuenta con un esquema de garantías explícitas en salud de 80 problemas de salud que han sido definidos por el Ministerio de Salud, y para los cuales existe un conjunto de conductas de manejo y prestaciones que están garantizadas en términos de su acceso, oportunidad, protección financiera y calidad.

constató la aparición de bioequivalentes en el mercado antes de la publicación correspondiente, por certificación voluntaria. En estos casos se consideró la fecha de aparición en el mercado para definir la variable binaria que determina el antes y después de la implementación.

El diseño del estudio también considera un control por cada principio activo analizado con el objeto de estimar un efecto independiente de otros factores no asociados a la bioequivalencia. Se consideraron los siguientes criterios de selección para cada control: (i) el control debe corresponder a un principio activo con un patrón de prescripción similar al del fármaco analizado, idealmente un fármaco utilizado para tratar la misma patología; (ii) el control no debe estar sometido a la exigencia de bioequivalencia; y (iii) la tendencia temporal de precios observada en el control debe ser paralela respecto del fármaco analizado [12,13]. Se revisaron un promedio de 5 posibles controles para cada fármaco seleccionando aquel que cumplía de mejor manera la condición de paralelismo. No se encontró un control adecuado para 15 principios activos los cuales fueron excluidos del análisis, lo cual restringió en análisis a 29 fármacos. En 17 medicamentos no hubo un control que cumpliese con el criterio (ii), sin embargo, debido a que en estos casos no se constató ningún bioequivalente del control en el mercado, de decidió conducir el análisis.

La fuente de información utilizada correspondió a la base de datos de IMS-Health Chile. Esta base de datos otorga los precios mensuales de venta al consumidor de todos los medicamentos comercializados en Chile, desagregados por marca en el caso de fármacos referentes (originales) y similares (genéricos con nombre propio). El precio de fármacos genéricos (sin marca) está disponible como precio promedio de todos los genéricos del mismo principio activo para una presentación dada. El análisis se llevó a cabo con datos disponibles en el periodo entre Febrero del 2009 y Marzo del 2014.

Debido a la estructura longitudinal de los datos se abordó el estudio a través de un análisis de diferencias en diferencias según el siguiente modelo:

$$y = \alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_1 x_2 + \mu + \epsilon$$

Donde  $x_1$  es una variable binaria que da cuenta de si se ha implementado la exigencia y  $\beta_1$  es el efecto de dicha exigencia;  $x_2$  corresponde a la variable binaria que indica si la unidad de análisis es el fármaco bajo exigencia y  $\beta_2$  es la diferencia promedio en precios respecto del control; y el estimador de  $\beta_3$  es el estimador de diferencias en diferencias.  $\mu$  corresponde a la porción de la varianza entre unidades de análisis y  $\epsilon$  describe la porción de la varianza dentro de las unidades de análisis. El modelo fue estimado en el software estadístico STATA 12 utilizando el comando xtreg.

Es posible que la definición de la fecha de publicación de la exigencia pueda no ser la variable que indique realmente cuándo comienza el efecto de la política de bioequivalencia. Este efecto puede ser previo al decreto, por ejemplo, porque la industria, en conocimiento del inminente decreto, podría haber incrementado sus precios con anterioridad. En contraste, debido a que el decreto se asocia a plazos para cumplir con la exigencia y que la información sobre cuáles medicamentos son bioequivalentes tarda en llegar al consumidor, el efecto podría tomar lugar con posterioridad a la publicación del decreto. Por esta razón, se realizó un análisis de sensibilidad variando la fecha de implementación de la política en 3 y 6 meses, antes y después de la fecha de publicación del decreto.

## Resultados

La Table 1 presenta los resultados del análisis de diferencias en diferencias para el caso basal, es decir, donde la fecha que define

**Table 1 – Análisis de diferencias en diferencias de medicamentos bajo en exigencia de bioequivalencia.**

Principio Activo	Control	$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$			
Atorvastatina	Fenofibrato	23220.47	†	-1446.731	†	-4895.94	901.59	
Carvedilol	Metoprolol	16279.82	†	-1033.48	†	-7673.26	919.13	
Ciprofloxacino	Cotrimoxazol	4945.86		25.67		10164.26	†	-114.33
Citalopram	Fluvoxamina	19615.77	†	-1152.34	†	-5958.5	439.73	
Fluoxetina	Fluvoxamina	19890.41	†	-964.47	†	-10435.39	*	869.76
Venlafaxina	Fluvoxamina	19892.7	†	-966.72		5433.77		-1362.86
Sertralina	Fluvoxamina	19615.13	†	-1151.69	†	-1883.36		95.37
Glibenclamida	Glipizida	12923.94	†	2964.07	†	-12674.18	*	-2925.25
Metformina	Pioglitazona	21137.18	†	898	†	-15546.43	†	-787.45
Paroxetina	Fluvoxamina	19836.17	†	-1361.4	†	-1339.44		537.39
Prednisona	Dexametasona	4996.81	†	-346.62	†	30.68		173.99
Valsartan	Metoprolol	16278.69	†	-1032.24	†	-6383.83	†	-262.73
Alprazolam	Lorazepam <sup>†</sup>	14611.77	†	512.6215	†	-73246.141	†	-357.0799
Amlodipino	Propanolo <sup>†</sup>	2885.13		-82.7413		12315.15	†	-133.4779
Azitromicina	Clarithromicina <sup>†</sup>	14991.33	†	-991.07	†	-2495.44		-385.55
Carbamazepina	Ac. Valproico <sup>†</sup>	13229.59	†	526.86	†	642.66		529.38
Clonazepam	Diazepam <sup>†</sup>	1117.74		20.26		3522.57	†	243.6
Clorfenamina	Loratadina <sup>†</sup>	8353.94	†	-232.9597	†	-6753.28	*	-79.78
Enalapril	Nifedipino <sup>†</sup>	17574.38	†	318	†	-11098.02	†	228.43
Ibuprofeno	Diclofenaco <sup>†</sup>	6942.82	†	-740.02	†	-4177.22	†	578.05
Ketoprofeno	Diclofenaco <sup>†</sup>	7250.97	†	-894.47	†	-2332.85	*	161.59
Losartan	Propanolo <sup>†</sup>	2935.5		-135.54		9191.26	†	-898.94
Micofenolato	Metotrexato <sup>†</sup>	9143.5	†	328.73		44790.96	†	1056.83
Nevirapine	Atazanavir <sup>†</sup>	375100.3	†	-23189.82	†	-156139.9	†	5741.67
Olanzapina	Aripiprazol <sup>†</sup>	43296.12	†	-3062.66	†	-3332.94		-2451.48
Quetiapina	Aripiprazol <sup>†</sup>	43108.45	†	-2118.14	†	-10372.23	*	256.47
Risperidona	Aripiprazol <sup>†</sup>	43553.42	†	-2386.18	†	-19241.07	†	-306.4
Ritonavir	Atazanavir <sup>†</sup>	375101	†	-23189.13	†	-112620.3	†	-11669.07
Zidovudina	Atazanavir <sup>†</sup>	369966.3	†	-19237.81	†	-223574.5	†	14386.68

Nota:  $\beta_1$  corresponde al estimador antes-después de la implementación de la bioequivalencia en los precios;  $\beta_2$  estima la diferencia de precios entre el principio activo y su control;  $\beta_3$  es el estimador de diferencias en diferencias.

\* p-value < 0.05

† p-value < 0.01.

<sup>‡</sup> Control que no cumple está bajo exigencia de bioequivalencia pero sin fármacos en comercialización.

el antes y después de la implementación es la publicación del decreto o la aparición del primer bioequivalente, según el caso. En el grupo de medicamentos con el mejor control se observó diferencias significativas en 4 medicamentos de un total de 12. En el caso de glibenclamida y metformina, ambos tratamientos hipoglicemiantes, se observó que a pesar de mostrar una tendencia significativa hacia el alza en el tiempo, el efecto de la bioequivalencia se asoció a una disminución significativa de los precios. En contraste, en el caso de fluoxetina y carvedilol, a pesar de presentar una tendencia temporal a la disminución, el efecto de la bioequivalencia se asocia a un alza de los precios.

La tabla muestra además el grupo de medicamentos para los cuales el control estaba bajo exigencia de bioequivalencia pero no se constató ningún bioequivalente comercializado durante el periodo analizado. Estos resultados no orientan a un efecto consistente entre medicamentos o grupos de medicamentos. Por ejemplo, en el caso de los antorretrovirales analizados, tanto nevirapina como zidovudina presentaron tendencia temporal hacia la baja pero con un efecto de la bioequivalencia hacia el alza. Sin embargo, en el caso de ritonavir, que también presentó una tendencia temporal hacia la baja, la bioequivalencia se asoció a una disminución de precios adicional.

La Table 2 presenta los resultados del análisis de sensibilidad. En la columna central se describe en estimador de diferencias en diferencias para el caso de referencia, es decir, cuando la exigencia de bioequivalencia empieza a regir según el decreto correspondiente o, en su defecto, cuando aparece el primer

medicamento bioequivalente en el mercado. Los primeros 12 medicamentos de la tabla agrupan a aquellos cuyo control contó con los tres criterios de selección. El resto correspondió al análisis adicional de 17 medicamentos donde el control estaba bajo exigencia pero no se encontraron medicamentos en el mercado. Respecto del primer grupo se observó que en 4 de ellos (glibenclamida, metformina, fluoxetina y carvedilol) el efecto estimado no muestra diferencias al variar la fecha de inicio de la implementación. Sólo se observan diferencias en la magnitud del efecto, en la mayoría de los casos dando cuenta de la temporalidad del efecto de la implementación de la exigencia. Luego, en el caso particular de valsartán, donde el efecto no fue significativo en el caso basal, se observó una disminución significativa de precios asociada a la bioequivalencia 3 y 6 meses antes pero dicha diferencia no fue significativa después. Finalmente, el resto de medicamentos de este grupo no mostró diferencias significativas en el caso basal lo cual tampoco varió entre los períodos analizados.

Respecto de los medicamentos cuyo control es de menor calidad, 10 medicamentos mantuvieron su condición de significativos independiente de la fecha que se asumió el inicio de la bioequivalencia. Sólo en uno de éstos, ritonavir, no sólo cambia la magnitud sino que la dirección de la diferencia. Mientras el periodo anterior a la implementación mostró un aumento de precios asociado a la bioequivalencia, desde la fecha del caso basal en adelante se observó una disminución significativa asociada a la bioequivalencia. Del resto, sólo dos

**Table 2 – Análisis de sensibilidad de la estimación de diferencias en diferencias en base a la fecha de inicio de la implementación de la política (3 y 6 meses antes y después de la fecha utilizada para el caso de referencia).**

Tiempo	-6 Meses		-3 Meses		Exigencia BE		+3 Meses		+6 Meses	
Principio Activo	Diferencias en Diferencias	P-Value								
Glibenclamida	-3199.68	0.000	-3037.93	0.000	-2925.25	0.000	-2792.97	0.000	-2768.85	0.000
Metformina	-358.71	0.270	-591.26	0.000	-787.45	0.000	-1061.08	0.000	-1186.80	0.000
Fluoxetina	574.76	0.000	653.19	0.000	869.76	0.000	1100.24	0.000	1351.10	0.000
Carvedilol	498.29	0.000	678.56	0.000	919.13	0.000	1261.43	0.000	1309.48	0.000
Valsartan	-740.21	0.000	-524.86	0.003	-262.73	0.153	55.94	0.773	133.61	0.538
Venlafaxina	-1332.20	0.141	-1428.70	0.088	-1362.86	0.087	-1329.03	0.083	-1204.21	0.110
Atorvastatina	539.84	0.317	666.72	0.205	901.60	0.087	922.87	0.079	859.16	0.093
Paroxetina	687.60	0.058	691.65	0.057	537.38	0.146	515.51	0.178	409.80	0.310
Prednisona	-	-	-28.83	0.909	173.99	0.154	186.99	0.054	160.02	0.067
Citalopram	420.05	0.203	419.55	0.220	439.79	0.225	370.84	0.342	368.88	0.392
Ciprofloxacino	184.19	0.108	92.77	0.406	-36.94	0.737	-134.61	0.216	-125.86	0.246
Sertralina	91.34	0.831	69.02	0.876	95.37	0.838	15.80	0.975	40.82	0.941
Ritonavir*	-10400.24	0.012	-11115.40	0.005	-11669.07	0.000	-12612.24	0.002	-14119.79	0.001
Olanzapina*	-3427.19	0.000	-2177.94	0.000	-2451.48	0.000	-2915.26	0.000	-3424.92	0.000
Verapamillo*	-1310.47	0.000	-1301.72	0.000	-1318.27	0.000	-1337.12	0.000	-1354.85	0.000
Losartan*	-901.63	0.000	-926.33	0.000	-898.94	0.000	-898.41	0.000	-878.11	0.000
Alprazolam*	397.65	0.000	349.36	0.000	280.70	0.000	193.99	0.003	163.67	0.012
Ibuprofeno*	728.26	0.000	679.52	0.000	578.05	0.000	513.56	0.000	443.54	0.000
Zidovudina*	15924.63	0.000	14711.58	0.000	14386.68	0.000	14899.82	0.00	14993.91	0.000
Clonazepam*	260.26	0.001	254.44	0.000	243.60	0.001	238.72	0.001	236.77	0.001
Carbamazepina*	505.83	0.028	557.18	0.019	529.38	0.033	506.11	0.055	275.86	0.342
Azitromicina*	-302.00	0.065	-318.85	0.065	-385.54	0.035	-448.57	0.023	-465.29	0.032
Nevirapine*	4544.11	0.126	5157.65	0.078	5741.66	0.053	6118.17	0.046	7559.74	0.022
Ketoprofeno*	-219.98	0.031	-34.02	0.725	161.59	0.081	403.29	0.000	494.99	0.000
Enalapril*	328.47	0.009	305.98	0.019	228.43	0.095	200.90	0.170	50.65	0.752
Micofenolato*	3596.99	0.002	2297.02	0.042	1056.00	0.336	-863.51	0.421	-2160.03	0.041
Risperidona*	20.89	0.949	-95.64	0.772	-306.39	0.355	-625.05	0.061	-686.52	0.047
Quetiapina*	77.14	0.902	163.83	0.764	256.47	0.604	897.90	0.050	1220.44	0.005
Clorfenamina*	-65.67	0.570	-72.20	0.489	-79.78	0.409	-83.31	0.358	-29.71	0.734
Amlodipino*	-68.07	0.673	-116.20	0.483	-133.47	0.437	-120.86	0.503	-163.94	0.397

\* Corresponde a los principios activos cuyo control estaba bajo exigencia de bioequivalencia pero no se constataron alternativas en el mercado.

(clorfenamina y amlodipino) no mostraron diferencias significativas en ninguna de las fechas asumidas como implementación. Los 6 restantes mostraron diferencias significativas en alguna fecha examinada en el análisis de sensibilidad, mas no en el caso de referencia.

## Conclusiones

Chile se encuentra en una etapa de implementación de una política que busca avanzar hacia la exigencia de equivalencia terapéutica en todos los medicamentos genéricos que se comercializan en el país a través de un proceso gradual. Si bien el objetivo de la política es la introducción de un estándar de calidad adicional al proceso regulatorio chileno, esta implementación ha generado discusión respecto del potencial impacto en los precios de los medicamentos. Mientras algunos aseguran que los precios bajarán, otros argumentan lo contrario. El presente estudio estimó el efecto de la implementación de esta política sobre los precios de un conjunto de medicamentos que en el periodo entre Febrero del 2009 y Marzo del 2014 han pasado a estar bajo exigencia de bioequivalencia.

El estudio muestra que la implementación de bioequivalencia se asocia significativamente a la variación de precios en un conjunto de medicamentos, pero no es generalizable a totalidad de ellos ni a un grupo o clase específico. Los resultados sugieren que cada medicamento actúa como un mercado particular, y en varios casos, independiente de otros de su misma clase. Por ejemplo, los antidepresivos citalopram, fluoxetina, sertralina y venlafaxina, mostraron efectos cualitativamente distintos. Mientras la bioequivalencia se asoció con aumento de precios en el caso de fluoxetina, el comportamiento fue a la baja en precios en el caso de venlafaxina y sin diferencias significativas en el caso de citalopram y sertralina. Todos estos principios activos mostraron una tendencia temporal a la disminución de precios con bastante paralelismo en su tendencia de precios y utilizaron como control el mismo medicamento (fluvoxamina).

Este efecto particular para cada principio activo podría incluso ser más específico, es decir, distintos efectos podrían observarse entre medicamentos bioequivalentes y no bioequivalentes, o entre genéricos de marca y sin marca. Este tipo de interrogantes no fueron abordadas en el presente estudio y pueden ser motivo de futura investigación. Un ejemplo de que el análisis debe ser realizado caso a caso es el de metformina. Tal como se mostró en los resultados, la tendencia significativa al alza se ve afectada por una disminución debido a la bioequivalencia, efecto que no varía en el análisis de sensibilidad. En este caso particular el efecto de la bioequivalencia puede ser explicado por la aparición temprana de un bioequivalente genérico de relativo bajo precio, lo cual se asoció rápidamente a un mayor consumo de dicho producto (datos revelados por expertos del ISP que están en conocimiento del proceso de implementación). Es esperable que el resto de alternativas en el mercado, aún sin demostración de bioequivalencia, hayan tenido que ajustar sus precios hacia la baja por el efecto del nuevo bioequivalente. El efecto de lo demostrado anteriormente, es un ejemplo que no puede ser extrapolado a los demás casos de este estudio, los cuales tal como se mencionó anteriormente, requieren un análisis caso a caso.

Este resultado contrasta con la predicción teórica que apunta a que los costos de la certificación serán traspasados a los consumidores aumentando el costo marginal de producción, e incrementando el precio[10]. Además este efecto será más evidente en casos donde la elasticidad de la demanda del medicamento es baja, tal cual es esperable en el caso de la metformina. Estas predicciones teóricas no sólo están basadas en la idea de un mercado que opera perfectamente, sino que omiten algunos otros factores que dan cuenta de potenciales variaciones del

mercado en el sentido opuesto. Por ejemplo, si bien la demanda por metformina parece haber aumentado en los últimos años, también lo ha hecho la oferta. Datos del ISP indican que el número de genéricos sin marca con registro sanitario ha aumentado durante del periodo estudiado. Esto implicaría un cambio de la curva de oferta hacia la derecha y una disminución de precios. En efecto, al mirar los datos individuales de precios de genéricos, éstos efectivamente han disminuido en el tiempo, lo cual implica que la tendencia de aumento de precio promedio observado en la Table 1 (coeficiente  $\beta_1$ ) es fundamentalmente debido a los similares. En consecuencia, en este caso el efecto de la bioequivalencia podría estar explicado por el efecto de la implementación gradual, donde la introducción de un bioequivalente genérico determinó un efecto significativo (hacia la baja) sobre el alza temporal que mostraban los precios de los similares.

Los efectos aquí reportados han sido estimados en base a una metodología que permite aproximarse al efecto de la bioequivalencia, independiente de otros factores, lo cual es una fortaleza del estudio. Sin embargo, también debe ser reconocido que el método tiene limitaciones. Por ejemplo, la selección del control impone ciertas restricciones importantes tal como el paralelismo entre las tendencias temporales de tiempo, el cual es evaluado subjetivamente. Si bien esta condición tampoco garantiza el ajuste y control por todos los posibles factores no asociados a la bioequivalencia es bastante aceptado que el método otorga buenas estimaciones [13]. En esta investigación el paralelismo de las tendencias temporales entre principio activo y control se estudió en detalle caso a caso, incluyendo sólo aquellos principios activos donde las pendientes de tendencia temporal mostraron claras y significativas tendencias en el mismo sentido. Es esperable que la buena selección del control haya otorgado una buena estimación del efecto.

Otra limitación del estudio se relaciona con las características del proceso mismo. La implementación de la política en evaluación es gradual y se ha realizado en presencia de una serie de factores que pueden explicar finalmente un efecto en precios. Por ejemplo, la publicación del decreto si bien impone la exigencia ésta no es inmediata y está asociada a un plazo para su cumplimiento. Adicionalmente, estos plazos han visto cambios como consecuencias de la activa abogacía de la industria farmacéutica ante las autoridades lo cual es un proceso continuo y dinámico, cuyo efecto es difícil de ser establecido y estimado. Sin embargo, a pesar de los múltiples factores que pueden explicar caso los efectos observados caso a caso, la conclusión general que la bioequivalencia tiene un efecto que depende del tipo de medicamento parece ser bastante robusta a la luz de los varios principios activos examinados.

Una limitación asociada a la fuente de datos es que IMS Health en ocasiones no captura la totalidad de los medicamentos en comercialización, lo cual ha sido reconocido previamente[14]. Lamentablemente la evaluación de este elemento es difícil. Por ejemplo, existe una proporción (menor al 10%) de los medicamentos del listado de medicamentos certificados con bioequivalencia que no aparecen como comercializados en las fuentes de IMS Health. Esto puede deberse a que el laboratorio efectivamente no comercializa el fármaco o a una limitación de la captura de datos. Según la fuente primaria (IMS Chile) la primera explicación es la más factible, pues se ha indicado que en el mercado chileno esta fuente levanta un 98% de la información del retail farmacéutico y con una actualización continua de nuevos medicamentos que salen a comercialización desde los propios productores. Otra limitación de la fuente de datos es la falta en la variabilidad de precios en los genéricos sin marca propia, los cuales están reportados como un promedio del total del precio. Esta falta de varianza puede afectar la estimación tanto del estimador puntual de efecto como de su intervalo de confianza.

Un número limitado de países en Latinoamérica han implementado una política de exigencia de bioequivalencia terapéutica y, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, ninguno ha reportado el efecto de esta política en los precios los medicamentos. Así, esta investigación se presenta como el primer estudio en la región que da cuenta de este efecto en los precios y otorga evidencia no sólo para la futura comparación con otros países sino también para la informar a quienes trabajar en la implementación de estas políticas para una correcta información a la población y actores involucrados.

En conclusión, la implementación de la política de bioequivalencia en Chile se asocia a cambios significativos de los precios, lo cual afecta sólo a un grupo de medicamentos. Adicionalmente, el efecto es cualitativa y cuantitativamente distinto entre distintos principios activos. En algunos casos se observa un aumento y en otros disminución. Las razones que explican estos efectos son particulares a los mercados individuales de cada uno de los fármacos.

#### R E F E R E N C I A S

- [1] FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence, Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. In: (CDER) CfDEaR, editor. 2003.
- [2] Davit B, Nwakama PE, Buehler GJ, et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother* 2009;43: 1583–1597.
- [3] Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003;25:1578–92.
- [4] MINSAI. DTO. N° 1876- Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos. 1995.
- [5] MINSAI. Resolución Exenta nro. 726 - Listas de Principios Activos Contenidos en Productos Farmacéuticos que Deben Establecer Equivalencia Terapéutica Mediante Estudios In Vivo o In Vitro. 2005.
- [6] ISPCH. Resolución Exenta ISP Nro 4886/08 - 2008.
- [7] Marticorena J. Bioequivalencia: Las Visiones Opuestas de Gobierno y Privados Sobre Efecto en Precios. 2012. Available from: <http://www.latercera.com/noticia/negocios/2012/05/655-461910-9-bioequivalencia-las-visiones-opuestas-de-gobierno-y-privados-sobre-efecto-en.shtml>. [Accessed July, 2014].
- [8] La.Tercera. Ministro Mañalich estima que proyecto de ley permitiría bajar precios de medicamentos hasta un 30%. 2012; Available from: <http://www.latercera.com/noticia/nacional/2012/02/680-431835-9-ministro-manalich-estima-que-proyecto-de-ley-permitiria-bajar-precios-de.shtml>. [Accessed March, 2014].
- [9] Aronsson T, Bergman, M.; Rudholm, N. The Impact of Generic Competition on Brand Name Market Shares - Evidence from Micro Data. Department of Economics, University of Ume, Sweden, 1997.
- [10] Larraín F, Quiroz, J. Nuevas Regulaciones y Precios de los Medicamentos: Análisis y Proyecciones. 2003; Available from: [http://www.jaconsultores.cl/columnas\\_opinion/Nuevas%20Regulaciones%20y%20Precio%20de%20los%20Medicamentos%20Analisis%20y%20Proyecciones.pdf](http://www.jaconsultores.cl/columnas_opinion/Nuevas%20Regulaciones%20y%20Precio%20de%20los%20Medicamentos%20Analisis%20y%20Proyecciones.pdf). [Accessed March, 2014].
- [11] FNE. Estudio Sobre Los Efectos de la Bioequivalencia y La Penetración de Genéricos en el Ámbito de la Libre Competencia. 2013.
- [12] Bertrand M, Duflo E, Mullainathan S. How much should we trust differences-in-differences estimates? *Quarter J Econ* 2004;119:249–75.
- [13] Abadie A. Semiparametric Difference-in-Differences Estimators. *Rev Econ Studies* 2005;72:1–19.
- [14] Law M, Ystma A, Morgan S. The Short-Term Impact of Ontario's Generic Pricing Reforms. *Plos One* 2011;6: e23030.