

# **Estudio de la oferta de medicamentos en el sistema de salud público de México. La dinámica de mercado de los medicamentos oncológicos**

**Tesis doctoral presentada por Israel Adán Rico Alba para la obtención del título de Doctor en Farmacología de la Universitat Autònoma de Barcelona**

**Director: Dr. Albert Figueras Suñé**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Doctorando: Israel Adán Rico Alba**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Junio de 2015**

**Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología**

**Facultat de Medicina**

**Universitat Autònoma de Barcelona**

## Índice

	Pág.
Glosario.....	iii
Resumen.....	iv
Summary.....	vii
Introducción.....	1
1.-El mercado de medicamentos y su problemática.....	6
1.1.- Valor terapéutico y “racionalidad” de un medicamento.....	13
1.1.1.- Medicamentos oncológicos.....	14
2.- El mercado de medicamentos en México.....	17
3.- Los estudios de utilización de los medicamentos...	20
3.1 Estudios de utilización en medicamentos en México.....	21
Justificación.....	23
Objetivos.....	25
Métodos.....	27
Resultados.....	38
Discusión.....	58
Conclusiones.....	87
Referencias.....	91
Anexo . Material suplementario.....	97

## Glosario

**ATC:** sistema de clasificación Anatómico Terapéutico y Químico, por sus siglas en Inglés

**AcMo:** Anticuerpos monoclonales

**AR:** Medicamentos con un Avance terapéutico Real

**B:** Medicamentos Bravo

**CBM:** Cuadro Básico y catálogo de Medicamentos

**CENETEC:** Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

**CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**CSG:** Consejo de Salubridad General

**CCNPMIS:** Comisión Coordinadora para Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud

**DDD:** Dosis Diarias Definida

**EUA:** Estados Unidos de Norteamérica

**EUM:** Estudios de Utilización de Medicamentos

**FDA:** Food and Drug Administration

**FNM:** Formularios Nacionales de Medicamentos

**FNT- $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral Alfa

**GPC:** Guías de Práctica Clínica

**IF:** Industria Farmacéutica

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social

**iTQ:** inhibidores de Tirocin-Quinasa

**JR:** Medicamentos en los que se tiene un Juicio Reservado

**LME:** Lista Modelo de Medicamentos Esenciales

**ME:** Medicamentos Especializados

**MNE:** Medicamentos No Especializados

**NA:** Medicamentos No Aceptables

**NN:** Medicamentos que no representan Nada Nuevo

**n-O&I:** Medicamentos No Oncológicos ni Inmuno-moduladores

**O&I:** Medicamentos Oncológicos e Inmuno-moduladores

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OCDE:** Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico

**OV:** Medicamentos que Ofrecen alguna ventaja terapéutica

**PIB:** Producto Interno Bruto PU: Medicamentos Posiblemente Útiles

**PU:** Medicamentos Posiblemente Útiles

**SG:** Supervivencia Global

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión

**URM:** Uso Racional de Medicamentos

**\$US:** Dólares americanos

## **RESUMEN**

## **Introducción**

El uso de medicamentos inseguros, ineficaces y a costos insostenibles son preocupaciones globales, especialmente en relación con los nuevos medicamentos antineoplásicos o para tratar dolencias como la artritis reumatoide. Las consecuencias del uso inapropiado de los medicamentos representan un desperdicio de recursos para los pacientes e instituciones, así como la exposición a riesgos injustificables. Para mejorar el uso apropiado de los medicamentos las autoridades sanitarias establecen instrumentos como los formularios o cuadros básicos de medicamentos (CBM) y las guías de práctica clínica (GPC). Desafortunadamente, este tipo de herramientas presentan problemas en su contenido, recomendaciones o implementación.

En México, el CBM es el instrumento de referencia para atender a más de 112 millones de habitantes; además, en los últimos años, el ministerio de salud elaboró y actualizó más de 700 GPC con la finalidad de fomentar el uso racional de los fármacos. Hasta la fecha, el contenido del CBM y la concordancia con las recomendaciones de las GPC no han sido evaluadas.

El análisis presentado tiene por objetivos estudiar la oferta y racionalidad del CBM; así como entender su composición, proceso de elaboración y concordancia con las GPC, con énfasis especial en algunos grupos como los nuevos medicamentos utilizados en oncología.

## **Métodos**

Estudios de utilización de medicamentos para analizar: (1) La cobertura de necesidades básicas y sobreoferta en el CBM 2010 considerando las recomendaciones de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales (LME) de la OMS, así como el valor terapéutico añadido de cada fármaco tomando como referencia las valoraciones de la revista *Prescrire*. (2) la configuración del CBM entre 1996 y 2013, identificando las 10 indicaciones con

mayor número de medicamentos (*Top-10*). Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de la evolución del gasto en oncológicos.

**Resultados:** El CBM carece de un 14,0% de los medicamentos esenciales recomendados en el LME y, por otro lado, un 47% de los medicamentos que incluye se consideran una sobreoferta, sobre todo fármacos sin valor terapéutico añadido y *me-too*. Desde 1996 hasta el 2013 el CBM incrementó el número de medicamentos, que se concentraron en pocas indicaciones: un 26% de la oferta son fármacos para sólo 10 indicaciones de uso (tres neoplasias, artritis reumatoide y diabetes, entre otras). Asimismo, una cuarta parte de los medicamentos del CBM no se encuentran entre los recomendados por las GPC.

### **Conclusiones**

El CBM se caracteriza por un doble patrón de irracionalidad: carece de medicamentos esenciales para la atención de enfermedades prevalentes e incluye una sobreoferta de medicamentos con poco valor terapéutico adicional. En las últimas dos décadas los medicamentos e indicaciones de uso aprobados en el CBM fueron concentradas y redundantes en torno a un número limitado de indicaciones lo cual disminuye la calidad de la oferta de medicamentos e incrementa la posibilidad de errores en la prescripción.

## **SUMMARY**

## **Introduction**

The use of unsafe and ineffective medicines, besides their unsustainable costs, is a global concern especially regarding the new anticancer medicines or rheumatoid arthritis treatments. The inappropriate use of medicines represents a waste of resources for patients and institutions, as well as the exposure to unreasonable risks. To improve the use of medicines, the health authorities established instruments such as national formularies (NF) or clinical practice guidelines (CPG). Unfortunately, these tools present problems either in content, therapeutic recommendations or implementation. In Mexico, the NF is the reference instrument to meet the needs of more than 112 million inhabitants. In order to promote the rational use of medicines, the Ministry of Health developed and updated over 700 CPGs recently. To date, the content of the NF and its concordance with the CPGs recommendations have not been evaluated. The objectives of the present analysis were: to study the offer and rationality of the NF; to understand and describe its composition, configuration process and concordance with the GPCs, focusing in some groups such as the new Oncology treatments.

## **Methods**

Drug utilization studies to analyze: (1) the coverage of basic needs and oversupply of medicines in the NF 2010 according to the recommendations of the WHO Model List of Essential Medicines (LEM), and the added therapeutic value for each drug according to the evaluations of the *Prescrire* journal; and (2) the conformation of the NF between 1996 and 2013, through the analysis of the top-10 indications with the highest number of medicines (*Top-10*). Additionally, an analysis of the evolution of spending on oncologic medicines was performed.



## **Results**

On the one hand the NF lack 14.0% of the essential medicines recommended by the LEM and, on the other hand, 47% of the included medications were considered an oversupply, especially medicines without added therapeutic value and me-too. From 1996 to 2013 the NF increased steadily the number of medicines, which were concentrated in a few indications of use: 26% of the offer were medicines to be prescribed only for the Top-10 indications (three tumors, rheumatoid arthritis and diabetes, among others). Furthermore, a quarter of the medicines included in the NF were not among those recommended by the CPGs.

## **Conclusions**

The Mexican NF is characterized by a double pattern of irrationality: it lacks essential medicines to attend prevalent diseases and includes an oversupply of medicines with little or any additional therapeutic value. In the last two decades the approved medicines and their indications of use in the NF were concentrated in a limited number of indications of use, a fact that reduces the quality of medicines supply and increases the possibility of selection and prescription errors.

# **INTRODUCCIÓN**

El uso de medicamentos seguros, eficaces y disponibles a un costo razonable son preocupaciones recurrentes en todos los países.<sup>(1-2)</sup> Con la finalidad de lograr estos tres objetivos, las diferentes instancias rectoras en salud nacionales e internacionales han promovido e implementado una serie de estrategias para mejorar el Uso Racional de los Medicamentos (URM). Se considera que existe un uso racional, adecuado o correcto cuando: *los pacientes reciben el medicamento apropiado, en la dosis que satisface sus requisitos individuales, durante un periodo de tiempo necesario y al menor costo tanto a nivel individual como, comunitario.*<sup>(3)</sup> En contraparte, se considera que el uso es irracional cuando no se cumple alguna de las condiciones expresadas anteriormente. Desafortunadamente, datos internacionales muestran que este último fenómeno es el más frecuente ya que, más de la mitad de los medicamentos prescritos, dispensados o vendidos no cumple con las condiciones necesarias para asegurar un uso racional.<sup>(4-10)</sup>

El uso irracional puede expresarse de diferentes maneras, ya sea porque el insumo en sí mismo es irracional (p.ej. medicamentos inseguros, de bajo valor terapéutico adicional a los ya existentes, en combinaciones irracionales o cuando se utilizan medicamentos que no cuentan con pruebas concluyentes sobre su beneficio) o bien cuando el medicamento, aun siendo racional, es utilizado en condiciones no racionales (p.ej. en un uso no justificado científicamente para el padecimiento del paciente, como ocurre en indicaciones no aprobadas o la polifarmacia). En ambos casos, el uso irracional representa un desperdicio de recursos y daños tanto a nivel individual como

colectivo.<sup>(11-16)</sup> Al respecto de estos últimos, se encuentran los daños al no mejorar el nivel de salud de las personas, la resistencia microbiana, el incremento en los días de estancia hospitalaria, los costos ascendentes en los servicios, las muertes evitables, las demandas y la pérdida de confianza en el prescriptor e institución.<sup>(4)</sup>

Con la finalidad de favorecer el URM, diferentes sistemas de salud han implementado mecanismos de control como son: los Formularios Nacionales de Medicamentos (FNM), las Guías de Práctica Clínica (GPC) y los procesos de autorización por doble instancia (*doble check*).<sup>(1,3)</sup> Todos estos instrumentos cuentan con particularidades y problemáticas en su implementación, que merece la pena detallar a continuación. El entendimiento de éstas características permite explicar, en parte, algunas causas del frecuente uso inapropiado de los medicamentos.

Los FNM son listados de medicamentos autorizados por las instancias rectoras para ser utilizados en determinado sistema de salud. Contienen, en teoría, los insumos cuantitativa y cualitativamente necesarios para responder a la mayor parte de los problemas de salud de una población determinada. Los insumos contenidos suelen ser seleccionados con base a criterios estandarizados como eficacia, seguridad, costo-efectividad o costo minimización, con lo cual se pretende mejorar la forma cómo se usan los medicamentos. Los FNM tienen su origen conceptual en el Listado modelo de Medicamentos Esenciales (LME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuesto en 1977.<sup>(2)</sup> A partir de entonces, la LME se actualiza cada 2

años por el Comité de Expertos de Medicamentos con la finalidad de poder atender el 85% de las necesidades prioritarias de salud. De acuerdo con su metodología, el 15% de necesidades de salud no sugeridas puede seleccionarse en función de las necesidades específicas de cada país.<sup>(2)</sup> El LME ha demostrado que la oferta de número limitado de insumos (en la actualidad cuenta con poco más de 300 medicamentos) mejora la disponibilidad y abasto de medicamentos, permite un uso más racional y favorece el uso eficiente del gasto.<sup>(3,5)</sup> Desafortunadamente, la evidencia empírica disponible muestra que la implementación del FNM en diversos países presenta problemas importantes. Por una parte, se identifican listados con múltiples medicamentos irracionales<sup>(7-11)</sup> y por otra, listados que carecen de los insumos considerados como necesarios para mantener y mejorar la salud de la población.<sup>(4,7)</sup>

Las GPC son acuerdos consensuados en los que un sistema de salud traza los algoritmos de atención y tratamiento de los pacientes. De acuerdo con el fundamento teórico, estos instrumentos deben seguir los principios de la medicina basada en pruebas para la selección de los tratamientos pero, también, procuran respetar las prácticas institucionales (p.ej. en cuanto a insumos disponibles por servicio de salud). Estos instrumentos, junto con otras herramientas como el financiamiento o la alineación de recomendaciones entre el FNM y las GPC producen un impacto (moderado) en el URM. Por desgracia, las GPC presentan problemas sistémicos y recurrentes en muchas partes del mundo como son: falta de actualización continua,

recomendaciones no factibles, falta de difusión y consenso nacional; además de no estar alineadas con las recomendaciones independientes y haber conflictos de interés en su confección. Todo lo cual, les resta impacto.

En años recientes, el incremento sostenido en el gasto de medicamentos condujo a diversos proveedores de servicios de salud a establecer mecanismos para mejorar el uso y prescripción de los medicamentos. Entiéndase como "mecanismos de racionalización" a los mecanismos administrativos en los que para poder utilizar un medicamento se requiere de la prescripción justificada del medicamento por parte del personal de salud y de la aprobación por un auditor o comité de control que permite o no el uso de un determinado medicamento para un padecimiento específico. Este sistema de doble control de la prescripción o *double check* se encuentra muy difundido entre aseguradoras o sistemas que desean primordialmente controlar el gasto en los medicamentos de más alto costo o en aquellos de alta prescripción.<sup>(15-17)</sup> Hasta la fecha si bien el sistema muestra efectos de contención del gasto en el corto plazo, el impacto en términos del URM ha sido poco evaluado. Sin embargo, dado que en ocasiones los criterios de racionalización se enfocan más en usar menos medicamentos independientemente de si tienen un uso racional o no (lo que puede denominarse racionamiento del recurso) podrían darse efectos tanto positivos como, negativos en cuanto al URM.

Así pues, puede observarse que existen esfuerzos por los sistemas de salud de mejorar el URM. Sin embargo, los resultados son

limitados. Existen además otros mecanismos como la educación a prescriptores y pacientes, las campañas de difusión de información y los mecanismos de co-pago o co-aseguro; a pesar de ello, en el contexto global, la existencia y operación de los FNM, las GPC y los procesos de autorización por doble instancia explican en mayor medida el uso irracional de los medicamentos a nivel de los sistemas de salud.

## **1.- EL MERCADO DE MEDICAMENTOS Y SUS PROBLEMÁTICAS**

Los medicamentos son bienes de consumo masivo con particularidades importantes en cuanto a su valor social, impacto financiero, riesgos y beneficios potenciales. Estas características los diferencian sustancialmente de otros insumos que se utilizan en la sociedad (p.ej. los automóviles o los perfumes). A continuación, se señalan sucintamente éstas características y sus implicaciones en el URM.

Los medicamentos tienen un papel importante para los pacientes e instituciones ya que, independientemente de su perfil de riesgo-beneficio y costo, modulan la percepción de calidad y/o eficiencia de los servicios. Además, suelen ser la representación simbólica y tangible del sistema de salud una vez que se ha brindado la atención a los pacientes. Así pues, estos insumos cuentan con un amplio atesoramiento social por lo cual, pacientes, sociedad e instituciones justifican su amplio uso e incluso, su demanda activa a pesar de que en

algunos casos sean irracionales (p.ej. costos elevados o no justificables en función de sus riesgos y beneficios, o uso inadecuado de antibióticos en infecciones virales).

En las últimas tres décadas, el envejecimiento poblacional, el incremento en la cobertura de servicios de salud para la población, el descubrimiento y comercialización de nuevos medicamentos; así como su alta valoración social aumentó el uso de los medicamentos. Con ello, se elevó de manera sostenida el gasto en este rubro, lo cual, sumado al incremento anual del costo de los medicamentos (por encima del precio de otros insumos, la inflación o el poder adquisitivo) evidenció su impacto financiero. Como resultado de estos fenómenos, el gasto mundial en medicamentos alcanzó entre el 20 a 30% del presupuesto anual de las instituciones.<sup>(18-21)</sup> Si bien dicho gasto podría ser justificable si se reflejara en beneficios tangibles en salud como mayor esperanza de vida, tiempo libre de enfermedad o mejor calidad de vida, diferentes autores han señalado que una proporción sustancial de este gasto es atribuible, en realidad, a un uso irracional de los medicamentos.<sup>(22-27)</sup> El consumo de medicamentos de bajo valor terapéutico en detrimento de los de mejor perfil,<sup>(8)</sup> el uso en indicaciones no aprobadas,<sup>(12,13)</sup> y en dosis o poblaciones sin suficientes pruebas científicas,<sup>(14)</sup> pone en riesgo la sustentabilidad financiera de los tratamientos a nivel individual y de las organizaciones.<sup>(15,16)</sup> Máxime cuando estos recursos compiten contra otros recursos de igual o mayor importancia como son las acciones



preventivas, presupuestos de mantenimiento del equipo e infraestructura o el entrenamiento del personal.

Un medicamento tiene como objetivos principales prevenir enfermedades y mejorar o mantener el nivel de salud de los pacientes que lo consumen. Si bien existen otros bienes que contribuyen de igual manera, en muchos de estos casos, su consumo o la calidad del insumo no condiciona el nivel de salud de las personas. Las pruebas empíricas muestran que cuando una empresa pone en el mercado un bien como puede ser un automóvil, éste siempre funciona correctamente, por lo menos los primeros kilómetros; de no ser así, no entra en el mercado. Además, si el bien en cuestión presenta un perfil de riesgo-beneficio desfavorable, se retira del mercado.<sup>(6)</sup> En contraste, ello no ocurre de manera estricta con los medicamentos, en donde llegan a existir medicamentos que permanecen en el mercado por mucho tiempo aun cuando existan pruebas confiables y consistentes del riesgo asociado a su consumo o de falta de eficacia. ¿Por qué ocurre esto? Existen al menos 2 causas:

**1) Los sistemas de evaluación de los medicamentos son imperfectos.** Debido a que todo medicamento presenta diferentes grados de eficacia, seguridad y costos, su evaluación es compleja.<sup>(31-33)</sup> Más aún cuando se considera que un fármaco presenta un conjunto de atributos o *valor terapéutico* en una indicación específica y un valor distinto para otra indicación. Lo cual dificulta la evaluación de un medicamento dado que este depende el uso que se le dé al fármaco. En fechas recientes el concepto de

valor terapéutico se ha ampliado hasta incluir el *valor terapéutico añadido* o comparativo contra las opciones terapéuticas ya existentes en un determinado sistema de salud. De tal manera que el valor de un medicamento está contextualizado a la disponibilidad de otras opciones terapéuticas. Ello da como resultado diferentes evaluaciones para el mismo fármaco dependiendo de la indicación de uso (p.ej. un insumo puede tener un bajo valor terapéutico pero, al ser la única opción disponible, su valor terapéutico añadido se incrementa, o viceversa). Estas condiciones limitan el uso de información comparativa entre diferentes países o prestadores de servicios de salud, pero mejora la selección y URM en un contexto determinado. Desafortunadamente, en muchas partes del mundo las instancias rectoras no realizan este tipo de evaluación comparativa, motivo por el que se siguen utilizando medicamentos que solo son superiores a placebo o no muestran inferioridad frente a otros medicamentos que no son el estándar de tratamiento, lo cual no favorece el URM. Las causas más generalizadas para no realizar este tipo de evaluaciones son que no se cuenta con la información relevante y oportuna sobre el resto de medicamentos para poder realizar las comparaciones; además, en pocos sitios del mundo existe el requisito de solicitar la información comparativa como criterio para incluir o no un nuevo medicamento. En consecuencia, el sistema de evaluación es imperfecto para determinar el valor adicional de un nuevo medicamento en las fase de incorporación a un FNM: De igual manera, es imperfecto

cuando, una vez comercializado, no se actualizan regularmente las evaluaciones con la nueva información publicada o recolectada a través de los sistemas de farmacovigilancia (con excepción de las alertas de seguridad de los medicamentos).<sup>(26-33)</sup> La falta de regulación en este sentido permitiría explicar la ausencia de evaluaciones posteriores periódicas.

**2) La estructura del mercado de los medicamentos es un sistema complejo conformado, principalmente, para incluir medicamentos más que excluir o racionalizar su consumo.** La estructura del mercado depende de la participación de diferentes actores, sus niveles de interrelación y el grado de poder que ejercen para modificar la conducta sobre el resto de participantes, así como de los mecanismos que regulan su participación. En este sector confluyen múltiples valores e intereses representados por actores individuales (pacientes, familiares de pacientes o prescriptores) o colectivos (asociaciones de pacientes, entes rectores, prestadores de servicios, aseguradoras y el gremio farmacéutico). Si bien cada uno de estos grupos es muy heterogéneo, algunos de ellos cobran preponderancia por su mayor homogeneidad y poder para influir en el comportamiento del resto de grupos (*lobby*).<sup>(22-24)</sup> Tal es el caso de la Industria Farmacéutica (IF) o las instancias rectoras en los ministerios de salud. Con respecto a la IF, este grupo tiene como objetivo primario rentabilizar sus inversiones, lo cual logra aprovechando las

condiciones estructurales del mercado y/o modificándolas en su favor. En las últimas dos décadas, los pilares de la rentabilidad farmacéutica se modificaron drásticamente ya que han pasado del modelo industrial de investigar y producir nuevos medicamentos de cierto valor terapéutico, a comercializar alternativas terapéuticas con un limitado valor terapéutico añadido (p.ej. medicamentos *me-too*) o nulo (p.ej. combinaciones irracionales, medicamentos sin evidencia concluyente que son aprobados prematuramente). Estos fenómenos son consecuencia de múltiples factores entre los que destacan una menor tasa de innovación real<sup>(17,18)</sup> y la mayor competencia por la participación de los productores de medicamentos genéricos al perderse las patentes de los medicamentos innovadores.<sup>(19,20)</sup> Como respuesta a este entorno, la IF utiliza algunas estrategias para mantener o aumentar sus beneficios económicos como son: concentrar sus esfuerzos en los problemas de salud rentables aun cuando no siempre atienda a las necesidades reales de toda la población,<sup>(18-21)</sup> enfocarse en padecimientos con cierto grado de reembolso asegurado aun cuando ya existan variadas opciones de tratamiento, generar medicamentos *me-too* que requieren una menor inversión en desarrollo tanto del producto como del mercado y que tienen retornos económicos acelerados,<sup>(8-9)</sup> entre otras. Todas estas estrategias apoyadas en el uso del marketing como técnica de diferenciación de productos permite mantener la idea de que un medicamento nuevo es mejor que sus antecesores y por tanto

necesario.<sup>(22-24)</sup> A pesar de todos estos cambios, unos en favor y otros en contra de la oferta y URM, el balance muestra que cada año se aprueban más medicamentos con bajo o nulo valor añadido,<sup>(25)</sup> por lo cual las estrategias de compensación utilizadas por la industria estarían teniendo algún grado de impacto. Cabe puntualizar que si bien las acciones de la IF son un factor importante para entender el grado de racionalidad en la oferta y consumo de medicamentos, no son las únicas variables explicativas de este fenómeno. El mercado de la oferta y consumo también está conformado con base a las necesidades de la población de acuerdo con sus problemas epidemiológicos, así como la eficiencia de los entes rectores en la evaluación y actualización de la oferta de medicamentos como se ha señalado previamente.<sup>(25-33)</sup> Diversos estudios reportan importantes problemas en el desempeño de las autoridades reguladoras en el proceso de evaluación y URM lo cual impacta negativamente en el tipo de oferta de medicamentos y en los mecanismos que favorecen el uso adecuado de estos insumos. Dentro de los problemas en los mecanismos para implementar el URM se encuentran: 1) las deficiencias en los marcos de regulación y su implementación, 2) la falta de armonización entre la oferta de medicamentos y los instrumentos que promueven el URM (p.ej. entre las GPC y los FNM), así como la limitada actualización de los listados.<sup>(34,35)</sup> Todo ello se pone en evidencia al observar que el número de medicamentos incluidos crece de forma importante

mientras que el número de medicamentos excluidos es muy limitado, o al observar la notable frecuencia de uso de medicamentos en indicaciones no aprobadas.<sup>(12)</sup>

En consecuencia, la oferta de medicamentos depende tanto de la existencia de medicamentos para cubrir necesidades reales de la población como de la modulación de la demanda que realiza la IF en pacientes, médicos y sistemas de salud. Ambos fenómenos están regulados por la existencia y cumplimiento de los marcos normativos de cada país. Desafortunadamente, dadas las condiciones estructurales del mercado, el grado de efectividad de los entes reguladores y la necesidad de la IF (y sus inversores) se espera que el número de medicamentos irracionales y el uso imprudente de medicamentos continúe aumentando en los próximos años.

### **1.1.- VALOR TERAPÉUTICO y “RACIONALIDAD” DE UN MEDICAMENTO**

Los medicamentos con valor terapéutico añadido son insumos necesarios y valiosos dentro del proceso de atención. Cuando son utilizados de forma racional, mejoran la esperanza y calidad de vida de las poblaciones<sup>(36,37)</sup> e, incluso, disminuyen el gasto total en atención por complicaciones de la enfermedad o por la atención derivada del tratamiento de los efectos adversos.<sup>(38)</sup> Desafortunadamente, en muchos mercados existe una oferta amplia de medicamentos irracionales que, contrario a lo que podría esperarse, coexisten con los

medicamentos racionales; esto ocurre en todos los países y es difícil de evaluar por las causas anteriormente citadas. En este contexto, vale preguntarse: ¿por qué llegan ambos tipos de productos al mercado? y ¿cuáles son sus consecuencias? Responder este tipo de preguntas puede dar una directriz sobre cómo comenzar a mejorar el URM.

### **1.1.1.- MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS**

El problema de la oferta y consumo irracionales de medicamentos está presente en la mayor parte de los grupos terapéuticos, sino en todos. Sin embargo, actualmente uno de los temas de mayor interés en los sistemas de salud es el impacto social, económico y en salud de fármacos tan especializados como los medicamentos oncológicos.

Los padecimientos neoplásicos u oncológicos representan el 13% de todas las causas de muerte del mundo.<sup>(39)</sup> Se estima que, de no existir cambios importantes en el tratamiento y su prevención, la mortalidad asociada a estos padecimientos se habrá duplicado en el año 2030.<sup>(39-41)</sup> En los últimos veinte años, el grupo terapéutico de los antineoplásicos ha mostrado uno de los avances más importantes en el conocimiento de nuevos mecanismos de acción o “targets” terapéuticos. Por ello, diferentes centros de investigación universitaria, gobiernos y productores de medicamentos centraron sus proyectos de desarrollo en este grupo, aumentando así el número de medicamentos oncológicos ofertados en el mercado. Ante la amplitud de la oferta y la promesa de nuevos y mejores medicamentos, la IF, los médicos y la sociedad en su conjunto presionan a los proveedores de medicamentos

y sistemas de salud para aumentar la disponibilidad y acceso a estos recursos, aun cuando algunos de ellos reproducen los patrones de irracionalidad observados en otros grupos de medicamentos.

El crecimiento en la necesidad de algunos de estos tratamientos debido a fenómenos como la transición epidemiológica y demográfica, el mayor financiamiento de los sistemas de salud, así como las estrategias de marketing, han permitido la masificación del consumo de los nuevos oncológicos.<sup>(22,42,43)</sup> En consecuencia, no solo la oferta, sino también su consumo se incrementa año tras año.<sup>(16-19)</sup> Si bien este tipo de tratamientos podría aumentar la supervivencia, el tiempo libre de enfermedad y/o la calidad de vida en las “*life-threatening illnesses*” (lo cual es un impacto social deseable), diferentes autoridades reguladoras y compradores han llamado la atención sobre la importante carga financiera que generan, los frecuentes efectos adversos a los que se asocian y, en algunos casos, los limitados beneficios terapéuticos adicionales que producen en función de sus costos.<sup>(41-46)</sup> Si bien la sustentabilidad financiera también es un tema frecuente en otros grupos de medicamentos que consumen importantes recursos (p.ej. cardiovasculares, antibióticos o antidiabéticos que, utilizados a gran escala, socaban los presupuestos), los nuevos antineoplásicos cuentan con la particularidad de comprometer la sustentabilidad a partir de tratar con medicamentos caros a un número limitado de pacientes, con lo cual comprometen de manera adicional la equidad en la distribución de los recursos. Estudios de costos realizados en 2014 muestran que el tratamiento mensual es incosteable, incluso para los que tienen un



seguro, ya que oscila entre los 4.000 y 105.800 americanos (\$US) mensuales.<sup>(47-49)</sup>

El gasto en medicamentos es una de las principales preocupaciones de los diversos sistemas de salud del mundo. En el 2002, los países miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE) destinaban el 1,4% de su Producto Interno Bruto (PIB) al rubro de medicamentos, con un gasto *per cápita* de 381 \$US. En el 2012, el gasto total era igualmente del 1,4% del PIB; sin embargo, el gasto *per cápita* había aumentado a 414 \$US.<sup>(50)</sup> Durante este periodo de tiempo, uno de los componentes más importantes para entender el incremento del gasto fue el aumento en el costo de los medicamentos oncológicos. En particular, los considerados como Medicamentos Especializados (ME), los cuales, han duplicado su precio de referencia en menos de 10 años.<sup>(16,51)</sup> Se denomina ME al grupo de fármacos utilizados en los servicios de atención especializada y que representan un avance importante como primera o segunda línea de tratamiento en padecimientos en los que existía una baja respuesta clínica a la terapéutica convencional o resistencia al tratamiento.<sup>(42)</sup> Dentro de ellos se encuentran los anticuerpos monoclonales (AcMo), inhibidores de Tirocin-Quinasa (iTQ), interferones e interleucinas. Estos medicamentos son conocidos como la aplicación de la *medicina personalizada*, ya que están indicados en fases clínicas de la enfermedad muy puntuales (p.ej. “*carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico*”) y/o solo

para pacientes con perfiles genéticos específicos (p.ej. *“pacientes con leucemia mieloide crónica y con cromosoma Filadelfia positivo”*).<sup>(54-55)</sup>

Es en este escenario de mayor necesidad de tratamientos, de más alternativas farmacológicas disponibles para tratar los problemas de salud sin opciones adecuadas, y de fármacos cada vez más costosos, los medicamentos oncológicos resultan ser un punto de encuentro importante del proceso de atención para pacientes, sistemas de salud e IF.

México no es una excepción a los problemas de uso irracional de medicamentos, coexistencia de una oferta racional e irracional, y gasto excesivo en medicamentos. Por estos motivos, se planteó realizar el diagnóstico situacional de la oferta y uso de medicamentos oncológicos en este país. Antes de ello, revisaremos el tema analizando la situación particular de México y el tipo de estudios que permiten analizar la oferta y el consumo de medicamentos.

## **2.- EL MERCADO DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO**

En 2012 el gasto en medicamentos en México fue del 1,7% del PIB, lo cual representó el 28% del gasto total en salud; ambas cifras son superiores al promedio de la OCDE.<sup>(21)</sup> En los últimos 10 años, el país ha incrementado de manera sostenida la cobertura de los programas de salud y el gasto en medicamentos. Por ello, las evaluaciones internacionales lo incluyen en los países emergentes con mejores condiciones para el crecimiento del mercado e incorporación de nuevos

medicamentos.<sup>(18,21,56)</sup> México se encuentra dentro de los 15 mercados más importantes del mundo y ocupa el segundo lugar en consumo de medicamentos de la subregión de América Latina. De acuerdo con reportes internacionales, en 2012 contaba con un valor de mercado estimado en 8.200 millones de dólares americanos.<sup>(21)</sup> La creciente disponibilidad de recursos económicos en México, su limitada e ineficiente regulación en materia de medicamentos y la fragmentación de los servicios que existe en el sistema de salud público favorecen la introducción y comercialización de medicamentos e indicaciones irracionales.

Desde 1977, el sistema de salud mexicano dispone de un formulario nacional —el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CBM)— cuya finalidad es aprovechar al máximo los recursos con que se cuenta para la atención a la salud y “obtener el uso más racional y eficiente de los medicamentos”.<sup>(57,58)</sup> El CBM es obligatorio para todas las instituciones de salud públicas, las cuales atienden a cerca del 79% de los más de 112 millones de habitantes que México tenía en 2012.<sup>(54)</sup> La selección de los medicamentos incluidos se realiza a través de una Comisión Interinstitucional que evalúa la eficacia, seguridad y costo-efectividad comparativa de los medicamentos ya incluidos. Dicha Comisión (conformada por siete miembros, cada uno representante de las principales instituciones públicas y uno de ellos el presidente de la Comisión), cuenta con la facultad de realizar la actualización del CBM por lo menos tres veces por año. El proceso de actualización se realiza a través de la inclusión, modificación o exclusión de los insumos

contenidos.<sup>(55,59)</sup> Hasta 2011, el procedimiento de aceptación de medicamentos establecía que los siete miembros deberían evaluar de manera independiente cada una de las solicitudes de inclusión de medicamentos, tras lo cual votarían, y el dictamen se tomaría en base a la mayoría de votos. En caso de existir un empate, cuando algún miembro se abstiene de votar o no acude a la sesión evaluadora, el presidente de la Comisión podrá decidir el fallo a favor o en contra de la inclusión del medicamento.<sup>(59)</sup> A partir de la inclusión o modificación al CBM, cada institución decidirá si compra o no cierto medicamento de acuerdo con sus necesidades y preferencias. A finales del 2012, el procedimiento de inclusión se modificó; a partir de entonces, los medicamentos se incorporan sólo cuando existe unanimidad en el dictamen de los representantes institucionales. Esto aumentó el porcentaje de rechazo a nuevos medicamentos y, en teoría, mejoró el proceso de inclusión para potenciar el URM.

En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es la principal institución de los servicios de salud pública, ya que atiende a más de 50 millones de habitantes (también llamados derechohabientes), lo cual representa cerca de la mitad de la población del país. Por este motivo, el IMSS es la institución pública que cuenta con el mayor presupuesto total para la prestación de servicios. Históricamente, el IMSS proveía el formulario de medicamentos más extenso de todas las instituciones públicas del país. Este cubría completamente el costo de todos los medicamentos incluidos con la excepción de aquellos en los que se hubiera agotado el presupuesto

anual. En fechas recientes, la carga financiera de la atención de los servicios de seguridad social (pensiones y atención médica, principalmente) han desequilibrado sus finanzas y ponen en riesgo la sostenibilidad económica de la institución. En consecuencia, el IMSS ha implementado algunos programas de control de costos y eficiencia en la prestación de los servicios, dentro de los que se encuentra el CBM institucional.<sup>(60)</sup> Con la finalidad de controlar el gasto de los medicamentos de alto costo (la mayoría de ellos medicamentos oncológicos, inmunomoduladores y medicamentos para enfermedades de depósito lisosomal), a partir del 2009 se elaboró un mecanismo de doble aprobación, como los previamente expuestos en este documento, al que denominaron Catálogo II del CBM o coloquialmente “torre de control”. Hasta la fecha, este mecanismo ha generado ahorros sustanciales; sin embargo, se desconoce su impacto sobre el URM.

### **3.- LOS ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS**

Los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) se definen como “los estudios que analizan la regulación, comercialización, distribución, prescripción, dispensación y uso de fármacos en una sociedad, haciendo especial hincapié en las consecuencias médicas, económicas y sociales de este uso”.<sup>(61)</sup> Los EUM permiten identificar la magnitud de los problemas relacionados con el uso irracional de medicamentos, sus causas y consecuencias. A partir de sus resultados, se pueden establecer directrices o políticas de acción para mejorar la utilización de

los fármacos en las diferentes etapas de la cadena de utilización de los medicamentos que abarca desde la incorporación de los medicamentos a la oferta del mercado, hasta su uso por parte del paciente. En un contexto en el que la atención de la salud se centra en la prescripción de medicamentos, este tipo de estudios ayuda a entender cómo y por qué estos valiosos insumos son pensados, comercializados y consumidos bajo ciertos patrones y no otros. Así pues, son herramientas de análisis que permiten monitorizar las estrategias implementadas por gobiernos e industria farmacéutica para generar información oportuna y confiable. Es por ello que son herramientas útiles para valorar los medicamentos en la práctica clínica diaria, al igual que su grado de adecuación con respecto a las necesidades y preferencias de las poblaciones.

### **3.1 ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO**

Hasta la fecha, los EUM publicados en México son escasos y suelen abarcar un número limitado de temas. Se han concentrado en problemas de abasto y desabasto de medicamentos, problemas de acceso a los medicamentos, adherencia al tratamiento, prácticas prescriptivas irracionales, patrones de consumo a nivel comunitario de algunos grupos de medicamentos y costos de la provisión de medicamentos en unidades hospitalarias; también han abordado temas como la compra de medicamentos en algunos subsistemas de salud o los costos del tratamiento de una enfermedad puntual.<sup>(9, 62-70)</sup> Si bien

todos estos temas son relevantes —ya que las imperfecciones en la cadena de utilización medicamentos disminuyen el URM—, la oferta de medicamentos en el sistema nacional de salud y en el consumo de medicamentos oncológicos en una de las instituciones del sector público de salud ha sido menos abordada. Con respecto a la oferta, cabe resaltar que los estudios disponibles analizan el desabasto en la oferta, pero no su composición ni su grado de racionalidad. Ambos factores son determinantes sobre los medicamentos que se pueden seleccionar y prescribir a un paciente. Además, hasta ahora, los estudios publicados no analizan la situación en todo el país ni analizan las indicaciones para las que se ofertan los medicamentos. Con respecto al gasto de medicamentos, en los últimos 10 años se ha estudiado más frecuentemente el impacto económico y el gasto catastrófico que supone la compra de medicamentos tanto para las familias como, para el país. Sin embargo, estos análisis se han realizado sólo en algunos tipos de enfermedades de alta prevalencia y elevado costo (p. ej. diabetes, infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, cáncer de mama). Dado que el rubro de gasto en medicamentos oncológicos desde la perspectiva del sector público de salud aún no ha sido analizado, centramos nuestro interés en este grupo de medicamentos, ya que además ninguno de los estudios publicados se aboca a este tema de manera explícita.

## **JUSTIFICACIÓN**



En México, los estudios de utilización de medicamentos son limitados, tanto cuantitativa como cualitativamente. Hasta la fecha, la mayor parte de las investigaciones publicadas se han enfocado en evaluar las condiciones que favorecen el URM como son el acceso y desabasto de medicamentos, así como la prescripción inadecuada y la automedicación. Existen, en menor número, otro grupo de investigaciones que evalúan el uso y gasto de los medicamentos; en algunos casos, se han estudiado las consecuencias económicas del uso de los fármacos, aunque el análisis del gasto en medicamentos es solo un componente más de todo el proceso de atención en enfermedades específicas (p.ej. diabetes, enfermedad renal).

Así, pues, el estudio de los medicamentos en México ha pasado por alto el análisis de la racionalidad de los medicamentos que se ofertan en dicho país, además, los estudios del costo analizan padecimientos o instituciones específicas, pero no grupos terapéuticos. Ambos puntos son de suma importancia ya que la oferta de medicamentos puede explicar cómo se usan algunos medicamentos, y el análisis por grupo terapéutico permite identificar padecimientos o problemas de salud cubiertos desde el punto de vista farmacológico de una manera poco racional.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos de la línea de investigación que se plasma en la presente Memoria son:

- (1) identificar la cobertura de necesidades y el grado de racionalidad de la oferta de medicamentos del Formulario Nacional de México;
- (2) describir cómo se configuró la oferta de dicho formulario y su grado de armonización con las Guías de Práctica Clínica nacionales, y
- (3) identificar el consumo de los medicamentos de especialidad con indicación inmunomoduladora y oncológicos en la principal institución de servicios de salud pública en México.

## **MÉTODOS**

Para lograr los objetivos propuestos, se realizó un estudio cuantitativo y cualitativo de la oferta de medicamentos contenidos en el FNM de México, prestando particular atención a la oferta y consumo del grupo de medicamentos oncológicos. Teniendo en cuenta la diversidad de problemas que existen en la oferta y consumo de medicamentos identificados en diferentes estudios fuera de México, en esta Tesis se plantearon distintos abordajes complementarios. Así, se llevaron a cabo tres etapas sucesivas; en las dos primeras (denominadas en adelante Fases I y II), se analizó la oferta y la evolución de la oferta de los medicamentos. Como resultado de las dos primeras etapas se realizaron dos publicaciones en las revistas *European Journal of Clinical Pharmacology* (en 2013) y *British Journal of Clinical Pharmacology* (en 2014). Se llevó a cabo una tercera fase para analizar el consumo y gasto de los medicamentos. Puesto que los resultados de esta tercera fase están siendo procesados para ser publicados, se presentan íntegramente en el Anexo I (Material complementario).

A continuación se describen los métodos de cada una de las dos primeras Fases.

## **Fase I – Estudio de la cobertura de necesidades y racionalidad de los medicamentos incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos 2010**

Se realizó un análisis cuantitativo y cualitativo de los medicamentos o ingredientes activos contenidos en el Formulario de Medicamentos de México o CBM del 2010.<sup>(57)</sup> Los principios activos listados se compararon con los ingredientes activos de la LME de la OMS para el mismo año.<sup>(5)</sup> Los detalles completos del método utilizado se encuentran en el artículo publicado.

### **1.1.- El formulario de medicamentos de México**

En 1977 surge en México el primer formulario de medicamentos del sector público. Este se generó con el objetivo de establecer un mínimo de insumos a proveer entre las diferentes instituciones del sector salud y así “aprovechar al máximo los recursos que se cuentan para la atención de la salud”.<sup>(58)</sup> A partir de entonces el formulario ha sufrido cambios en su composición sea incrementado o disminuyendo el número de insumos. Desde 1984, una comisión Intersectorial evalúa la seguridad, eficacia y costo-efectividad de los medicamentos propuestos por las compañías farmacéuticas y determina qué ingredientes activos deberán incluirse en el formulario. En 2010, el CBM contenía más de 1.300 productos para cubrir las necesidades de salud de más de 112 millones de personas.<sup>(57)</sup> Con la finalidad de cumplir con los objetivos de la investigación, se analizaron todos los medicamentos incluidos en el CBM y se codificaron según el sistema de clasificación Anatómico

Terapéutico y Químico propuesto por la OMS (ATC; *Anatomical Therapeutic Chemical classification system*, por sus siglas en Inglés).<sup>(71)</sup>

## **1.2. - Medicamentos de referencia en el formulario mexicano**

Para estudiar la cobertura de necesidades de salud por el CBM, se utilizó el listado de la OMS o LME, el cual es considerado una referencia internacional aceptada. En el análisis se tuvieron en cuenta los medicamentos para adultos y los referidos para niños hasta marzo del 2010. Se consideró que existía una "cobertura apropiada de necesidades" cuando los medicamentos del CBM contenían los fármacos recomendados por la OMS, dado que son medicamentos con un adecuado perfil de seguridad y eficacia para tratar los problemas de salud más prevalentes de la población. En este estudio, a los medicamentos que concordaban exactamente en ambos listados se les denominó *medicamentos de referencia*.

En los casos en los que la OMS recomendaba un medicamento, pero este no se encontraba en el formulario mexicano se buscó cubrir con un medicamento equivalente, ya sea que perteneciera a la misma clasificación ATC y/o tuviera la misma indicación. A estos medicamentos se les denominó *sustitutos*. A los fármacos que no se encontraban en el listado de la OMS y que no formaban parte de los sustitutos, se les consideró como *necesidades no satisfechas*. Los tres grupos de medicamentos fueron analizados y tabulados. El resto de

medicamentos que no pertenecían a los medicamentos de referencia o sustitutos fueron considerados como *medicamentos no referentes*.

### **1.3. - Racionalidad de la sobreoferta de medicamentos**

Para que un nuevo medicamento con una indicación de uso específica obtenga la autorización de comercialización en un país se requiere de un análisis detallado de la evidencia científica disponible que permita evaluar su eficacia y seguridad. Aún con esta información, ello no significa que necesariamente el fármaco aprobado represente la mejor alternativa o la más segura para una indicación específica, y ello es especialmente relevante en aquellos fármacos que no se encuentran en listas de referencia como la LME de la OMS.

Con la finalidad de evaluar la racionalidad de todos los medicamentos incluidos en el formulario mexicano, se decidió utilizar un estándar internacional. Se partió de las evaluaciones de medicamentos realizadas por las revistas *Prescrire* y *Prescrire International* desde enero de 1981 a febrero del 2011, considerando el dictamen más reciente como la evaluación más válida del medicamento.<sup>(14)</sup> Las evaluaciones de *Prescrire* se consideran un estándar internacional en la evaluación independiente, sistemática o no sesgada de los medicamentos comercializados en Francia durante los últimos 30 años. El equipo realiza un análisis cualitativo de un medicamento específico y su indicación de uso, seguido de la evaluación del valor terapéutico añadido de ese medicamento e



indicación.<sup>(14)</sup> En la Tabla 1 se muestran las categorías clásicas de *Prescrire*.

En el presente estudio se llevó a cabo un sub-análisis posterior agrupando los medicamentos de las cuatro categorías que aportaban algún beneficio (Bravo, Avance Real, Ofrece una ventaja o Posiblemente útil) como *medicamentos con un valor terapéutico añadido*. Por contra, que pertenecían a las tres categorías restantes (Nada Nuevo, No aceptable y Juicio Reservado) se consideraron como *medicamentos sin valor terapéutico añadido*. Cabe señalar que, aun cuando los medicamentos pertenecientes a la categoría de Juicio Reservado pueden tener algún valor terapéutico a futuro, en este estudio se prefirió una aproximación pragmática basada en la utilidad probada del medicamento (en base a las pruebas y alternativas disponibles para la misma indicación de uso); por tanto, se consideraron "sin valor terapéutico añadido".

**Tabla 1.** Clasificación y descripción de la escala de evaluación propuesta por *Prescrire*<sup>(14)</sup> en términos de racionalidad y clasificación del grado de valor terapéutico añadido propuesto por los autores.

Categoría	Descripción	Grado de utilidad terapéutica
Bravo (B)	Es un avance terapéutico mayor en un área en la cual previamente no existía un tratamiento disponible	Útil o con cierto valor terapéutico añadido
Avance real (AR)	Es una innovación terapéutica importante pero presenta ciertas limitaciones	
Ofrece alguna ventaja (OV)	Tiene cierto valor pero no cambia fundamentalmente la práctica terapéutica actual	
Posiblemente útil (PU)	Tiene un valor adicional mínimo y no debería cambiar los hábitos prescriptivos excepto en circunstancias raras	
Nada nuevo (NN)	Puede ser una nueva sustancia pero es superflua debido a que no proporciona mejoras clínicas adicionales comparadas con las obtenidas con los productos ya disponibles. En la mayoría de los casos se refiere a productos <i>me-too</i>	No útil o sin valor terapéutico añadido
Juicio reservado (JR)	Los editores posponen su dictamen hasta que existan mejores datos y evaluaciones más completas	
No aceptable (NA)	Productos sin beneficio evidente u con desventajas reales o potenciales	

## **Fase II – Estudio de la conformación del Cuadro Básico de Medicamentos por medicamento e indicaciones de 1996 al 2013, así como de la concordancia de medicamentos e indicaciones con las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica**

Se realizó una investigación cuantitativa y cualitativa para caracterizar la manera en la que se estructura el FNM, identificar las indicaciones de uso aprobadas por padecimientos y analizar la concordancia de recomendaciones entre el formulario y las recomendaciones plasmadas en las GPC.

Se analizaron las modificaciones cuantitativas y cualitativas de todos los medicamentos incluidos y excluidos, así como sus respectivas indicaciones de uso aprobadas desde 1996 (el año más lejano con datos completos y confiables) hasta 2013 (momento en el que se contaba con la información más actualizada). Las vacunas, soluciones hidroelectrolíticas y formulas nutricionales fueron excluidos de este análisis, al no ser considerados propiamente como medicamentos.

### **2.1. - Conformación de la oferta**

Se definió como “indicación” a cualquier uso clínico aprobado para ese medicamento tal y como se definía en el formulario del año correspondiente. En consecuencia, un medicamento podía tener diferentes indicaciones de uso y diferentes medicamentos podían compartir la misma indicación. Así pues, se listaron todas las

indicaciones de uso aprobadas para cada medicamento. De acuerdo con el formulario de 2013, se identificaron las 10 indicaciones con el mayor número de medicamentos (se denominaron *indicaciones Top 10*). Este listado de indicaciones y sus medicamentos fueron analizados retrospectivamente hasta 1996, con la finalidad de entender cómo estos medicamentos y sus indicaciones alcanzaron tanta relevancia y cómo eran las dinámicas de inclusión y exclusión de los medicamentos y sus indicaciones. Además, se estimó el ratio de inclusiones y exclusiones tanto entre los medicamentos en general como en los medicamento *Top 10*.

En la actualidad la acumulación de información básica, el desarrollo de fármacos personalizados y las estrategias de marketing han popularizado la idea de que existe un medicamento para cada condición clínica e, incluso, para cada persona; a este fenómeno se le ha llamado *medicina personalizada*.<sup>(43)</sup> Con la finalidad de describir el comportamiento de las indicaciones bajo este concepto, se realizó un sub-análisis de los medicamentos personalizados contenidos en el FNM. Para fines de clasificación, si la indicación señalada en el formulario mexicano aparecía en los códigos de "causas externas" de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) era considerada como una *indicación de uso general*.<sup>(72)</sup> En contraparte, si la indicación de uso no aparecía en la CIE-10, era considerada como una indicación más especializada, por lo que se denominó *indicación específica*.

Por citar un par de ejemplos: (1) en las neoplasias de mama se consideraron como *indicación general* lo medicamentos cuya indicación era neoplasia maligna de mama, mientras que se consideró una *indicación específica* cuando se había aprobado para uso en *cáncer de mama en mujeres premenopáusicas* o *cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas*, y (2) en la diabetes mellitus, se consideró *indicación específica* cuando el medicamento incluía la indicación *diabetes mellitus en pacientes con respuesta inadecuada a los hipoglucemiantes orales* o *pacientes en los que ganaron peso y les ocasiona problemas*.<sup>(57)</sup> La clasificación utilizada permitió para categorizar ocho de las 10 indicaciones *Top-10*; sin embargo, en el caso de “tromboprofilaxis” y “antibióticos de amplio espectro”, no se contó con más codificaciones en la CIE-10.

Se calculó y analizó la proporción de indicaciones generales e indicaciones específicas para todos los años, así como el número de los medicamentos aprobados

## **2.2. - Armonización de los instrumentos de control del uso racional de medicamentos**

El URM depende de la puesta en marcha de diferentes mecanismos de control o racionalización de los medicamentos. Estrategias como listados negativos de medicamentos, terapias escalonadas, mecanismos de aprobación entre dos dependencias u organizaciones, así como los formularios y las GPC son algunos de los mecanismos más utilizados. Con el objetivo de incrementar el impacto de dichas intervenciones es importante la participación de dos o más estrategias

y que éstas se encuentren lo más armonizadas posible (p.ej. que la aprobación de una indicación de uso específica se encuentre recomendada en las GPC). En consecuencia durante esta fase de la investigación, se evaluó la concordancia de la oferta de las indicaciones *Top-10* del CBM más reciente con las recomendaciones de las GPC del país. En enero de 2014, las autoridades sanitarias de México habían actualizado o creado por primera vez más de 642 GPC,<sup>(73)</sup> que sirvieron de referencia.

Se realizó el cálculo del porcentaje de medicamentos *Top-10* incluidos en el CBM, pero que no se consideraban de relevancia para la atención institucional por parte de las autoridades reguladoras en la publicación de las GPC más actualizadas. Se graficaron y tabularon cada uno de los resultados.

## **RESULTADOS**





# The fuzzy line between needs, coverage, and excess in the Mexican Formulary List: an example of qualitative market width analysis

Israel Rico-Alba · Albert Figueras

Received: 12 June 2012 / Accepted: 30 September 2012 / Published online: 23 October 2012  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

## Abstract

**Purpose** To assess the rationality of the Mexican Formulary List (MEX-LIST).

**Methods** MEX-LIST was compared with the World Health Organization Essential Medicines List (WHO-LIST) to identify drugs classified as unmet needs. For the MEX-LIST rationality evaluation, the assessment of a non-sponsored, systematic and unbiased source (*Prescrire* Journal) was used for medicines not listed in WHO-LIST. The rating scale of *Prescrire* classifies medicines as Bravo, Real Advance, Offers an Advance, Possibly Helpful, Nothing New (NN), Judgment Reserved (JR), or Not Acceptable (NA) depending on their comparative therapeutic value. The NN, JR, and NA categories of medicines are further classified as non-added value.

**Results** The MEX-LIST contains 771 medicines, which is 2.4-fold more than the WHO-LIST ( $n=321$ ). Up to 236 medicines in the MEX-LIST perfectly match the WHO-LIST medicines, 40 could be considered as reasonable substitutes, but 45 (14.0 %) present in the WHO-LIST are not present in the MEX-LIST, including an oversupply of 495 medicines. Rationality level could be analyzed for 353 of these: 43.1 % ( $n=152$ ) were classified as NN, 12.2 % ( $n=43$ ) as NA, and 6.2 % ( $n=22$ ) as JR due to limited available information. In summary, 61.5 % of the evaluated medicines present in the MEX-LIST but not included in the WHO-LIST ( $n=217$ ) can be considered drugs that do not add substantial therapeutic

benefits, this accounts for 28.1 % of the medicines in the MEX-LIST.

**Conclusions** MEX-LIST is characterized by a twofold irrationality in that essential medicines to treat prevalent diseases are missing and medicines without any rational added value are in oversupply. This type of study can be easily applied to other countries with the aim of providing a forum for further discussion and improvement of the medicines offered by their national formularies.

**Keywords** Essential medicines list · Me-too drugs · Drug utilization study · Rational use of medicines · Formulary list · Mexico

## Introduction

The efficacy, safety, and cost of marketed medicines are major concerns in all countries [1]. In 1977, the World Health Organization (WHO) first proposed a Model List of Essential Medicines (WHO-LIST), which is a list intended to satisfy 85 % of the basic health needs of all residents in any country of the world [2]. The WHO-LIST is revised and updated every 2 years, and the current WHO-LIST, including the pediatric list, contains around 300 active ingredients. Despite being adopted by many countries, several studies of local formularies have shown either a lack of WHO-LIST drugs [2] and/or an excess of ineffective and unfavorable balance of risk–benefit drugs [3, 4], as well as an oversupply of me-too medicines [4] and drugs with no-compelling evidence to assess their alleged benefit [4, 5].

A healthy use of medicines [6] depends on the selection of the most appropriate drug for a given patient following an accurate assessment of its efficacy, safety, suitability, and cost [7]. Measures such as the adoption of a limited catalog, inspired by the WHO-LIST, controlled access to marketing actions by manufacturers, and/or compulsory prescription

I. Rico-Alba  
Departament de Farmacologia,  
Universitat Autònoma de Barcelona,  
Barcelona, Spain

A. Figueras (✉)  
Fundació Institut Català de Farmacologia, Departament  
de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Universitat Autònoma  
de Barcelona, Hospital de la Vall d'Hebron,  
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129,  
08035 Barcelona, Spain  
e-mail: afs@icf.uab.es

by active ingredient instead of trademark are governmental policies that also play an important role in facilitating more rational prescribing behavior [8]. An important factor to be remembered is that once a drug enters the market, it takes years or decades to be replaced or withdrawn [9], even in the case of those medicines with a well-known unfavorable risk–benefit ratio [10].

Unfortunately, irrational medicines are widespread in many drug markets [11]. It is therefore important to carry out studies aimed at determining how these drugs are marketed and promoted and what their economical and health impact is going to be when used, as well as to analyze factors that facilitate or even stimulate their prescription and consumption. The Brazilian pharmaceutical market is the most important Latin American market, followed by that of Mexico; in 2009, the Mexican pharmaceutical market amounted to 10.4 billion dollars [12]. Studies that analyze the medicines available in Mexico are scarce, although there are specific studies that have focused on specific therapeutic groups (e.g., antimicrobials [13], antihypertensive [14], and antidiarrhoeals) [15] or economical aspects of pharmaceutical expenditure [16, 17].

The aims of this study were twofold: to evaluate the coverage of basic health needs provided by drugs included in the Mexican Formulary List, the medicines and drugs reference catalog for the national Mexican Health Service, and to measure the rationality of the drugs in the List.

## Methods

This was a quantitative and qualitative analysis of the active ingredients included in the Mexican Formulary List (MEX-LIST) [18] up to December 2010. Active ingredients in the MEX-LIST were compared with those in the updated 2010 WHO-LIST to identify unmet needs in the MEX-LIST and to study the therapeutic rationality of the medicines present in the MEX-LIST, but not included in the WHO-LIST.

### The Mexican Formulary List

The first MEX-LIST was compiled in 1984 in order to achieve a more rational and efficient use of medicines in the whole public health system of the country [19]. It consists of a list of active ingredients that are included following a selection process by an Interagency Commission (with representatives from all public health institutions) that assesses the efficacy, safety, and cost-effectiveness of drugs submitted for marketing by pharmaceutical companies [18]. The MEX-LIST currently contains more than 1,300 products to cover the needs of more than 112 million inhabitants. For our analysis, all of the included drugs were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (14 subgroups) proposed by the WHO [20]. For the

quantitative and qualitative analysis, the drugs originally coded as N02 (analgesics) were added to the M group (anti-inflammatory agents) due to similarities in their therapeutic use.

### Reference medicines in the MEX-LIST

To study the coverage of the basic needs of the active ingredients included in the MEX-LIST, we used the WHO-LIST as an internationally accepted reference. All medicines included in the updated lists for children and adults [21] until March 2010 were considered as the reference list of medicines that should appear in the MEX-LIST in order to ensure an appropriate coverage of products to treat the most prevalent health problems. In this study, these medicines are referred to as “reference medicines.”

The WHO-LIST includes a core list (a list of the minimum medicine needs for a basic health care system) and a complementary list (essential medicines to treat priority diseases, for which specialized diagnostic or monitoring facilities and/or specialist medical care and/or specialist training are needed) [22]. For the present analysis, both lists were considered to include reference medicines.

Alternatively, if a given medicine appeared in the WHO-LIST but (or its pharmacological equivalent) was not included in the MEX-LIST and could not be covered by other medicines, called a “substitute,” it was considered a case of “unmet need.” Substitutes were initially chosen by the ATC code and secondly by clinical indication. Medicines classified as cases of covered need, substitute, and unmet need in the MEX-LIST were analyzed and tabulated. The remaining medicines that appeared in the MEX-LIST but not included in the WHO-LIST were considered as “non-reference medicines.”

It should be noted that the WHO-LIST medicines eflornithine, melarsoprol, and nifurtimox were excluded from the analysis because they are used for the management of African trypanosomiasis, a disease that is not present in Mexico. Oxygen was also excluded from analysis because it is not a medicine *stricto sensu*.

### Rationality of the non-reference medicines included in the MEX-LIST

Although the marketing authorization of a new medicine for a given indication of use in a country requires a detailed analysis of the available scientific evidence to enable an informed judgment on its efficacy and safety, this premise does not necessarily mean that a specific medicine is the best option, or even a safe option, for a given indication.

If all of the active ingredients included in the reference medicines are considered options that offer clear advantages in terms of their indications of use, then the rationality of the non-reference medicines is far less studied. In order to carry out the qualitative analysis of the rationality of the non-

reference medicines included in the MEX-LIST, we chose an international standard. *Prescrire* [23] and *Prescrire International* are independent, unsponsored, and unbiased French journals that are well known for their systematic evaluations of medicines marketed in France during the last 30 years. The assessment team of *Prescrire* first performs a qualitative analysis of a given medicine and its indication of use, followed by classification of the therapeutic value of each medicine or clinical indication according to a seven category scale (Table 1). In some sub-analyses of our study, the four categories given to a drug that offers a benefit (i.e., Bravo, Real Advance, Offers an Advantage, and Possibly Helpful) were grouped as “added-value” medicines; the remaining three categories (i.e., Nothing New, Not Acceptable, and Judgment Reserved) were grouped as “non-added-value” medicines. Even though Judgment Reserved medicines could be of some therapeutic value in the future, our study was a pragmatic assessment of present usefulness based on currently available evidence and the alternatives already marketed for the same indications of use. For our qualitative analysis of the non-reference medicines, we revised all available information in the *Prescrire* database and hard-copy journals from January 1981 to February 2011. Drugs with two or more indications and ratings were also included; the latest evaluation was considered as the most valid assessment.

## Results

The 2010 MEX-LIST contains 771 active principles, half of which are concentrated in four therapeutic groups: antiinfective

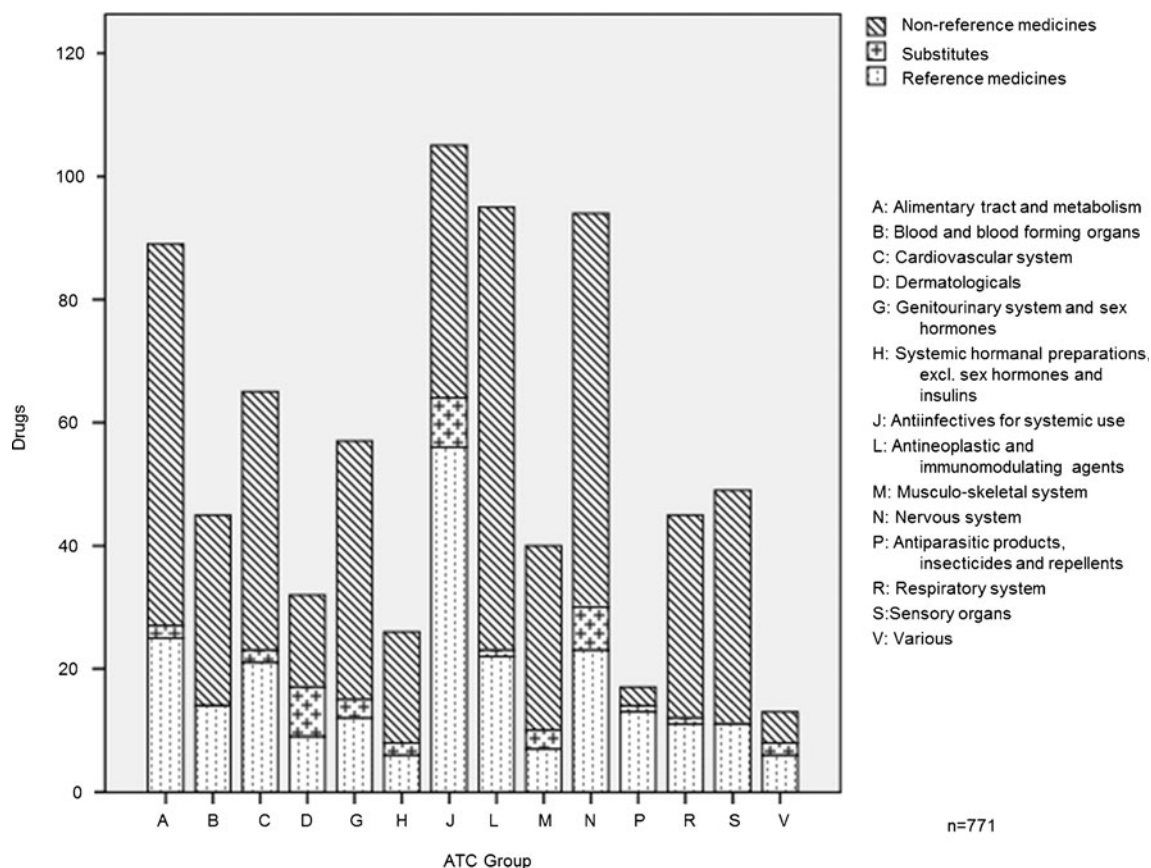
( $n=104$ ; 13.4 %), anticancer ( $n=96$ ; 12.4 %), central nervous system ( $n=94$ ; 12.2 %), and digestive drugs ( $n=89$ ; 11.5 %) (see Fig. 1). In comparison, the 2010 update of the WHO-LIST includes 321 active ingredients, 51.7 % of which belong to four therapeutic groups: antibiotics ( $n=75$ ; 23.4 %), digestive drugs ( $n=33$ ; 10.3 %), central nervous system ( $n=30$ ; 9.3 %), and antiparasitic products ( $n=28$ ; 8.7 %). Our comparison of the number of products included in the MEX-LIST and WHO-LIST revealed a ratio of 2.4:1 active ingredients; for specific therapeutic groups, the ratio is even higher (e.g., the MEX-LIST:WHO-LIST ratio was 4.2:1 for antineoplastic and immunomodulator medicines, and 4:1 for musculoskeletal system medicines). Alternatively, the MEX-LIST contains a similar proportion of antiinfectives (1.4:1) and far fewer antiparasitic products (0.6:1) than the WHO-LIST.

### Reference medicines in the MEX-LIST

Of the 771 active ingredients included in the MEX-LIST, 236 (30.6 %) can be considered to be reference products because they perfectly match the products included in the WHO-LIST; however, the proportion of perfect matches varies from one therapeutic group to another. For example, of the 104 antiinfectives in the MEX-LIST group, 61.5 % ( $n=64$ ) are reference products, while the proportion of reference drugs in the MEX-LIST is much lower for the musculoskeletal group ( $n=10/40$  products, 25.0 %). Figure 1 shows the distribution of reference, non-reference, and substitute products in the MEX-LIST across the different ATC therapeutic groups.

**Table 1** Classification and description of the rating of *Prescrire* in terms of rationality of medicines and classification of the degree of usefulness proposed by the authors (see Methods) [4]

Rating by <i>Prescrire</i>	Description	Degree of usefulness proposed by the authors
Bravo (B)	The product is a major therapeutic advance in an area where previously no treatment was available	Added value
Real Advance (RA)	The product is an important therapeutic innovation but has certain limitations	
Offers and Advantage (OA)	The product has some value but does not fundamentally change the present therapeutic practice	
Possibly Helpful (PH)	The product has minimal additional value and, should not change prescribing habits except in rare circumstances	
Nothing New (NN)	The product may be a new substance but is superfluous because it does not add to the clinical possibilities offered by previous products available. In most cases it concerns a me-too product.	Non-added value
Judgment Reserved (JR)	The editors postponed their rating until better data and a more thorough evaluation of the drug are available.	
Not Acceptable (NA)	Product without any evident benefit but with potential or real disadvantages	



**Fig. 1** Distribution of reference, non-reference, and substitute medicines included in the Mexican Formulary List [Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system subgroups]

Essential needs coverage

The MEX-LIST includes only 236 products that perfectly match those on the WHO-LIST. Based on this comparison, the MEX-LIST only covers 73.5 % of the essential needs met by the WHO-LIST.

Analysis of the category of unmet essential needs (85 products, 26.5 % of the WHO-LIST) showed that almost half of these (40 products, 47.0 %) could be replaced with substitutes that are already included in the non-reference MEX-LIST. Thus, the true unmet needs in the MEX-LIST consist of 45 active ingredients from among the 321 proposed by the WHO-LIST (14.0 %). Most of the products not included belong to the antiparasitic, antiinfectives, and digestive system products groups. Table 2 details these unmet needs included in the MEX-LIST according to the ATC classification (see Table 3).

Rationality of the non-reference medicines

Of the 771 products of the MEX-LIST (n=535), 69.4 % are active ingredients not included in the WHO-LIST; after a reassessment of these products, 40 of these could be considered

substitutes of the WHO-LIST medicines lacking in the MEX-LIST. Consequently, 495 products in the MEX-LIST can be considered non-reference medicines. Only 353 products (71.3 % of the non-reference medicines) had been previously analyzed by *Prescrire*. No evaluation was found for 142 products, of which 97 (68.3 %) are mostly old products or fixed-drug combinations of existing medicines (e.g., cinnarazine, several kinds of hormones, and multivitamins).

Taken as a whole, 43.0 % (n=152) of the 353 assessed non-reference products were rated as Nothing New (NN), a category followed in frequency by Possibly Helpful (PH; n=91; 25.8 %), Not Acceptable (NA; n=43, 12.2 %), Offers an Advantage (OA; n=40, 11.3 %), and Judgment Reserved (JR; n=22, 6.2 %). Only four products were rated as a Real Advance (RA; n=4, 1.1 %) and one drug was rated as Bravo (B; n=1, 0.3 %). Grouping these non-reference products according to the similitude of categories (see *Methods* and Table 1), 61.5 % (n=217) of the evaluated non-reference medicines of the MEX-LIST could be considered as non-added-value medicines and 38.5 % (n=136) as added-value medicines.

The analysis of the rationality of the non-reference products by therapeutic group showed that in almost all groups (11/13) more than 50 % of the evaluated medicines are non-added-

**Table 2** WHO essential medicines that are lacking in the 2010 Mexican Formulary<sup>a</sup> (i.e., unmet needs)

ATC Group	Active principles
Antiparasitic products insecticides and repellents( <i>n</i> =15)	Amodiaquine, artesunate, artemether, artemether + lumefantrine, sulfadoxine + pyrimethamine
	Mefloquine, proguanil
	Benznidazole
	Meglumine antimoniate, sodium stibogluconate
	Triclabendazole, oxamniquine <sup>b</sup>
	Ivermectin, diethylcarbamazine <sup>b</sup> , suramin sodium <sup>b</sup>
Antinfectives for systemic use ( <i>n</i> =11)	Cefixime
	Trimethoprim
	Ethambutol + isoniazid + rifampicin, isoniazid + rifampicin, rifabutin
	p-aminosalicylic acid <sup>b</sup> , capreomycin <sup>b</sup> , cycloserin <sup>b</sup> , etionamide <sup>b</sup>
	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir, lamivudine
	Cholecalciferol <sup>c</sup> , ergocalciferol, nicotinamide, sodium fluoride, rivoflavin, Paromomycin <sup>c</sup>
Miscellanea ( <i>n</i> =5)	Dimercaprol, methionine, calcium edatate, sodium nitrite, sodium thiosulfate
Dermatologicals ( <i>n</i> =3)	Benzoic acid + salicylic acid
	Aluminium diacetate
	Salicylic acid
Cardio-vascular system ( <i>n</i> =2)	Amiloride
	Prostaglandin E <sup>c</sup>
Genito-urinary system and sex hormones ( <i>n</i> =1)	Mifepristone <sup>b</sup>
Nervous system ( <i>n</i> =1)	Caffein citrate
Respiratory system ( <i>n</i> =1)	Promethazine

WHO, World Health Organization; ATC, Anatomical Therapeutic Chemical classification system

<sup>a</sup> Eflornithine, melarsoprol, and nifurtimox were excluded because they are medicines for the treatment of second-stage African trypanosomias, which is not a prevalent disease in Mexico

<sup>b</sup> Complementary list

<sup>c</sup> Children's list

value medicines based on currently available evidence. Figure 2 shows the distribution of the evaluated non-reference products by therapeutic group and the *Prescribe* rationality score.

## Discussion

The results of our study of the products included in the Mexican drug formulary reveal a twofold irrationality

**Table 3** Summary of the differences between the MEX-LIST and the WHO-LIST

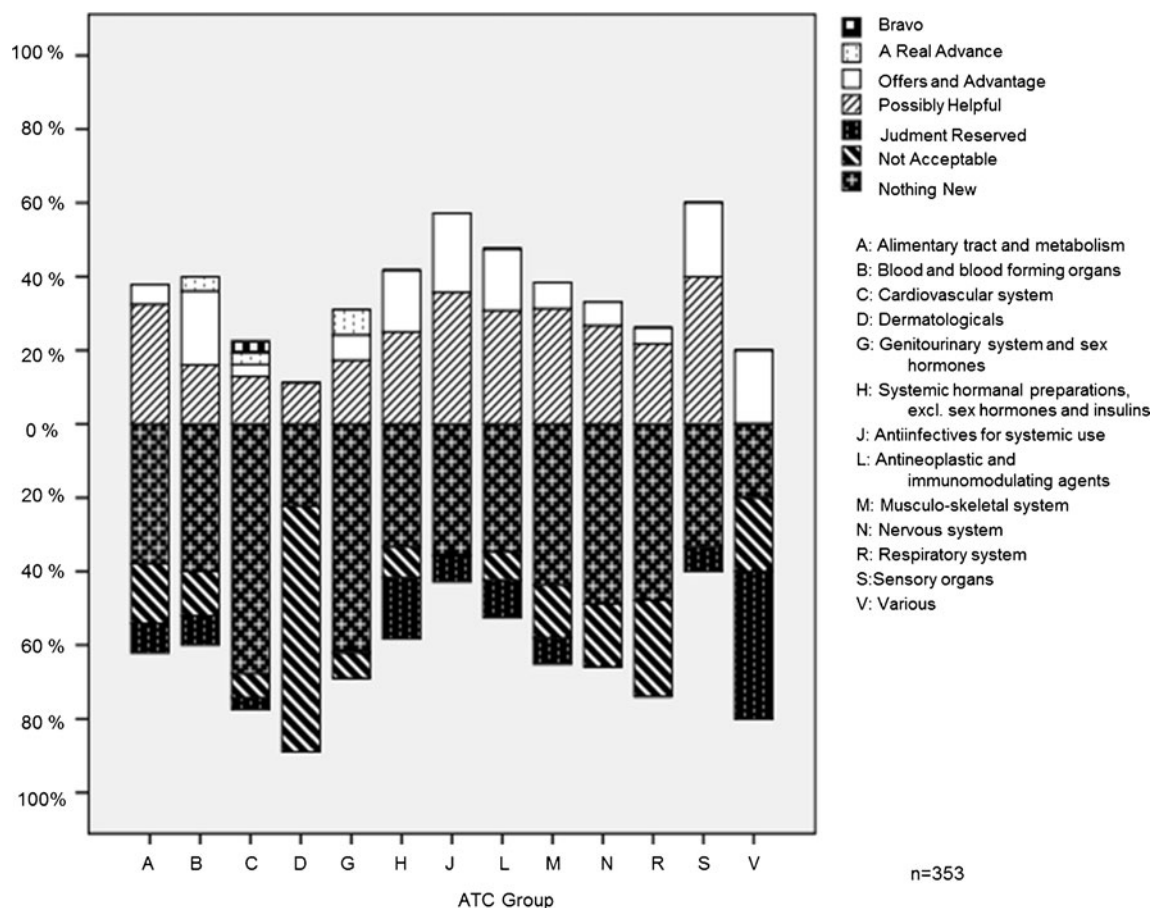
MEX-LIST			WHO-LIST	
<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
236	30.6	Essential medicines in MEX-LIST	236	73.5
40	5.2	Substitutes of lacking essential medicines in MEX-LIST	40	12.5
		Unmet needs in the MEX-LIST according to the WHO-LIST	45	14.0
495	64.2	Additional non-reference medicines in the MEX-LIST		
771	100	Total medicines	321	100

MEX-LIST, Mexican formulary list; WHO-LIST, WHO Model List of Essential Medicines

underlying the MEX-LIST: several essential products for treating important and prevalent diseases according to the reference WHO-LIST are not included in the MEX-LIST, while at the same time there is an oversupply of drugs with little or no added therapeutic value. Both problems should be highlighted to cover the unmet needs and to improve the prescribing quality of the second largest country in Latin America. It is essential to note that the rationalization of medicines included in a country's reference formulary is an important way to improve the use of available medicines and to make the most efficient use of the economic resources needed to pay for them.

The 2010 version of the MEX-LIST contains more than double the 321 products included in the 2010 update of the WHO-LIST. The philosophy of the WHO is to provide guidance to different countries—and not a compulsory catalog; consequently, a given country can add active ingredients or change them [2]. For this reason, differences between the WHO-LIST and national medicines lists are to be expected, some larger than others. Our critical analysis attempted to answer two questions: (1) whether the minimum needs covered by the WHO-LIST are met by the MEX-LIST and (2) whether the inclusion of the almost 500 additional non-reference medicines in the MEX-LIST is supported by such rational criteria such as the added therapeutic value and the unbiased and soundness of evidence.

One of the first results of our analysis is that 45 active ingredients proposed by the WHO-LIST (or reasonable substitutes for them) are not present in the MEX-LIST. Thus, there are uncovered needs by the Mexican medicines catalog, mainly belonging to the antiparasitic, antiinfective, and digestive system therapeutic groups. All these missing products are cheap, have no patent protection, and are therefore of poor marketing interest (e.g., benznidazole, cefixime, and paromomycin). On the other hand, there are almost 500 products included in the MEX-LIST that are, according to WHO criteria, neither essential nor reasonable substitutes



**Fig. 2** Rationality level of the non-reference medicines ( $n=353$ ) distributed according to the ATC classification system. For clarity, the Judgment Reserved, Not Acceptable, and Nothing New categories are

grouped and represented *below* the 0 % line, whereas the Bravo, Real Advance, Offers an Advantage, and Possibly Helpful categories are grouped and represented *above* the 0 % line

for those included in the WHO-LIST. The question here is: What do these products really add to the therapeutic arsenal? It is difficult to answer this question, but as a reasonable approximation, we took the evaluations of a standard and internationally highly regarded information source into account (i.e., the *Prescrire* evaluations) [23]. The results of our second analysis showed that 61.5 % of these non-reference products could be classified as non-added-value medicines. As many of 152 products belong to the NN category, with most being me-too products, which are always much more expensive than the reference molecules [4, 5]. Although it seems counterintuitive, an oversupply of drugs is not necessarily associated with better health outcomes; on the contrary, excess medicines usually increase the likelihood of making a mistake during the drug selection and prescription processes. Additionally, the availability of both many medicines to treat the same condition and me-too drugs in a given market is a well-known factor that favors irrational drug use and unnecessarily increases pharmaceutical expenditure [24].

It is important to try to reflect on how this oversupply can be explained because any new drug being considered for

inclusion in the Mexican Formulary is assessed by a specialized Committee. There are three possible explanations.

First, updating not only means to include new medicines, but to include those that really have an added therapeutic value over those already marketed—and to withdraw those with a poor risk–benefit relationship. According to several international references, in any given country, the number of newly approved drugs per year ranges from 10 to 37 [5, 11, 25], while only two to four drugs are withdrawn [3, 9]. These figures are not always reflected in a country formulary. It should be noted that for a new drug to be included in the MEX-LIST it has to meet explicit criteria, and entry mechanisms are clear [26]. However, the regulations and procedures by which the Committee can monitor the safety of the new prescribed drugs and, if necessary, withdraw the drugs from the formulary are not as explicit.

Second, there are no criteria to determine how many products are needed to treat a certain health condition. Pharmaceutical manufacturers identify and amplify potential therapeutic gaps to design a marketing strategy, to submit a given product, and to justify it as a need [27]. Empirical reports have shown

that almost every drug submitted to a Committee is accepted, despite the soundness of the evidence supporting their therapeutic role [28]. The excess of medicines included in national formularies, especially those medicines classified as being of non-added value, is becoming a problem, not only in developing countries, but also in developed ones. In this scenario, initiatives such as the proposal to take into account the added therapeutic value of any new medicine to be approved [24] could be a helpful way to rationalize the choice of medicines on offer.

Third, Mexico has a heterogeneous and fragmented public health system in which each public subsystem has its own formulary list based on the MEX-LIST [29, 30]. It is very likely that this political-administrative fragmentation favors the inclusion of many me-too drugs because the system receives many applications from different institutions, making the selection of the best choice much more difficult. This is even more prevalent in countries such as Mexico without a clear price policy for new medicines, which translates into overpricing [17, 31].

The WHO-LIST as a standard of reference for the essential medicines, as well as independent and high-quality evaluations (e.g., that of *Prescrire* for new medicines used in a given indication), are useful tools continuously updated by committees following well-defined guidelines. According to the results of our study, *Prescrire* evaluations could also be suggested as a first step to assess new drugs submitted for inclusion in national formularies, especially in countries where these evaluations can be used as a high-quality external reference guideline to offset the internal pressures exerted by medical societies and even patients' associations before new drugs are included in a country's formulary.

We used the NN and PH categories as cut-offs to classify the drugs as added-value or non-added-value medicines. In order to be not very restrictive, among the former products we included those drugs that really have some value and/or modify local therapeutic practices, but also those for which there is some doubt due to the present lack of conclusive evidence (possibly helpful medicines). A more restrictive interpretation without the PH drugs would have led to a decrease in the number of added-value drugs from 136 to 45. On the other hand, the products included in the NN category depend, in part, on the pre-existing medicines that cover the same therapeutic need. As we have considered the WHO-LIST as a reference basis, the probability of having missed an important active ingredient (i.e., to have classified it as non-added value or certainly useless instead of added value) seems remote. The fact that 142 (28.7 %) drugs could not be evaluated because of the lack of an assessment by *Prescrire* for a given indication of use does not substantially change our general conclusions, mostly because many of these are old medicines or fixed-dose combinations that could be easily substituted by reference medicines.

In some cases, substitutes to the WHO-LIST had to be identified in the MEX-LIST. In this case, most of these substitutes are newer and more expensive than the medicines proposed by the WHO-LIST (e.g., clarithromycin, *L*-asparaginase, and thyrotropin alpha). This situation highlights the need to further analyze the economic impact and comparative therapeutic effectiveness of the substitutes and non-reference medicines.

A deep concern is that 12.2 % ( $n=43$ ) of the medicines of the MEX-LIST were not acceptable products according to published evidence. It is important to remember that for a committee or health authority to issue a negative report is much more difficult than to issue a positive inclusion report because negative answers require technical justifications and a sufficient clinical, pharmacological, and methodological background to defend the decision.

Despite the expert evaluations to include medicines to the MEX-LIST, NA drugs are present. Active ingredients, such as sibutramin or dextropropoxyphene, are included in the MEX-LIST, despite the worldwide recommendations that these medicines should be withdrawn from most countries. In order to have a more rational MEX-LIST, the National Health Authorities should be even more cautious to avoid not only these NA medicines but also those labeled as JR or even NN, at least until there is published comparative evidence that they provide real clinical or economic benefits. There are several satisfactory experiences where these NN or JR drugs were replaced by more efficient options of the WHO-LIST, as well as experiences detailing the effects of the withdrawal of these drugs (e.g., experiences to try to increase the rational use of antimicrobial [32], antihypertensive [14], antipsychotic drugs [33], or those for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease) [34] that have shown almost immediate benefits in the prescribing quality and have translated into savings for the public health system.

It should be highlighted that the assessment of a new medicine with the aim of establishing its therapeutic value is a complex process that ideally has to be carried out by taking into account both available evidence for each active ingredient and the local situation, such as the epidemiological profile, as well as similar, alternative or substitute medicines for the same indication already available in the local market. The use of a reference tool such as *Prescrire* to assess medicines marketed in Mexico could be a limitation of our study because the recommendations of *Prescrire* are aimed at the French drug market. However, when designing our study, the main idea was to make a first approach to studying the rationality of the reference formulary used in public Mexican institutions and to exemplify how available tools, such as *Prescrire*, could be used at least to have a basis for a first critical approach. That we have identified that 12.2 % of the MEX-LIST product are medicines considered to be "not acceptable" in other countries is an

important result that justifies a further careful reassessment of the included products.

Our analysis also shows that it is important that all countries carry out studies to classify the medicines included in their formularies according to criteria such as those proposed herein. Such an exercise will help not only to have a more rational provision of medicines, but also to overcome part of the economic burden associated with the prescription of certain medicines. The rational use of medicines depends on several links and actors involved in the therapeutic chain; it never depends on a single factor. The revision of the pharmaceutical market and the medicines on offer is an important step, not only because it is limiting, but also because it helps to change the selection and prescription processes from the current mostly marketing-based approach to a more clinical-based one.

**Acknowledgments** This study was carried out as part of the doctoral thesis of one of the authors (I. Rico-Alba), who would like to thank the Fundació Institut Català de Farmacologia and its personnel for their support.

**Conflict of interest statement** None.

## References

- World Health Organization (2011) The world medicines situation report 2011. WHO, Geneva
- Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E (2003) 25 Years of WHO essential medicines list: progress and challenges. *Lancet* 361:1723–1729. doi:10.1016/S0140-6736(03)13375-2
- Abraham J, Davis C (2005) A comparative analysis of drug safety withdrawals in the UK and the US (1971–1992): implications for current regulatory thinking and policy. *Soc Sci Med* 61:881–892
- Anonymous (2010) A look back at 2009; one step forward, two steps back. *Prescrire Int* 106: 89–94
- Baena Díez JM, del Val García JL, Alemany Vilches L, Deixens Martínez B, Amatller Corominas M, Núñez Casillas DK (2005) Analysis of the new active principles sold in Spain (1992–2002). *Aten Primaria* 36:378–384
- Buschiazzo H, Chaves A, Figueras A, Laporte JR (2003) Drug utilization in Latin America—the example of DURG-LA. *Essential Drug Monitor* 32:18–19
- de Vries TPGM, Hennig RH, Hogerzeil H, Fresle DA (1994) Guide to good prescribing. WHO/DAP/94.11. WHO, Geneva
- Diogène E, Figueras A (2011) What public policies have been more effective in promoting rational prescription of drugs? *J Epidemiol Community Health* 65:387–388. doi:10.1136/jech.2009.101311
- Hoyle M (2010) Historical lifetimes of drugs in England: application to value of information and cost-effectiveness analyses. *Value Health* 13:885–892. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00778.x
- Gaubert S, Vié M, Damase-Michel C, Pathak A, Montastruc JL (2009) Dextropropoxyphene withdrawal from French university hospital; impact on analgesic drug consumption. *Fundam Clin Pharmacol* 23:247–252. doi:10.1111/j.1472-8206.2008.00661.x
- Vidotti CC, de Castro LL, Calil SS (2008) New drugs in Brazil: Do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Publica* 24:36–45. doi:10.1590/S1020-49892008000700005
- Services IM (2009) Country profiles IMS Mexico. IMS, México
- Wirtz V, Reich M, Leyva Flores R, Dreser A (2008) Medicines in Mexico, 1990–2004: systematic review of research on access and use. *Salud Publica Mex* 50:S470–S479. doi:10.1590/S0036-36342008001000008
- Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Guadarrama-Atrizco MD, Rubio-Poo C, Wertheimer AI (2006) Consumption and costs of antihypertensive drugs in Mexico: are diuretic agents a standing technological trajectory? *Res Social Adm Pharm* 2:22–37. doi:10.1016/j.sapharm.2005.10.001
- Rivas JF, Molina R (2001) Promoción y mercadeo de antidiarreicos en el mercado mexicano. *Hitos Cienc Econ Administr* 17:7–14
- Jasso L, Santos JI (2010) Perfil comparativo de medicamentos en el hospital infantil de México y el Instituto Mexicano del seguro social. *Gac Med Mex* 146:304–310
- Molina RE, Rivas JF (1998) Sobreprecio y acceso a los medicamentos: el caso de los medicamentos esenciales en México. *Cad Saude Publica* 14:501–506. doi:10.1590/S0102-311X1998000300006
- Consejo de Salubridad General (2009) Cuadro básico y Catálogo de medicamentos. Secretaría de Salud, Mexico City.
- Durán-González L, Becerra-Aponte J, Franco F, Kravzov-Jinich J, Viso-Gurovich F, Frenk-Mora J (1990) Uso del cuadro básico de medicamentos en el primer nivel de atención. *Salud Pública México* 32:543–551
- World Health Organization. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed 21 Mar 2012
- World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. Accessed 21 Mar 2012
- World Health Organization (2007) The selection and use of essential medicines. Report of the WHO expert committee. WHO, Geneva
- Prescrire. Available at: <http://www.prescrire.org/fr/> Accessed 21 Mar 2012
- Morgan SG, Bassett KL, Wright JM et al (2005) “Breakthrough” drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 331:915. doi:10.1136/bmj.38582.703866.AE
- Gosh A, Hazra A, Mandal SC (2004) New drugs in India over the past 15 years: analysis of trends. *Natl Med J India* 17:10–16
- de Salud S (2010) Cuarta actualización de la edición 2009 del cuadro básico y catálogo de medicamentos. DOF, Mexico
- Moynihan R (2010) Who benefits from treating prehypertension? *Br Med J* 341:484–485. doi:10.1136/bmj.c4442
- Alfaro-Lara ER, Galván-Banqueri M, Prado-Mel E et al (2010) Analysis of the selection process for new drugs in a tertiary hospital 2004–2007. *Farm Hosp* 34:76–84. doi:10.1016/j.farma.2009.09.004
- de Salud S (2010) Lista de medicamentos asociados al catálogo de beneficios médicos del seguro popular de salud. Seguro popular, Mexico City
- Instituto Mexicano del Seguro Social (2010) Cuadro básico del IMSS. IMSS, Mexico City
- Molina-Salazar RE, González-Marín E, Carbajal-de Nova C (2008) Competencia y precios en el mercado farmacéutico mexicano. *Salud Publica Mex* 50:S496–S503. doi:10.1590/S0036-36342008001000011
- Bassetti M, Di Baggio A, Rebesco B, Cenderello G, Amalfitano ME, Bassetti D (2000) Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 16:295–299. doi:10.1016/S0924-8579(00)00249-1
- Walthour A, Seymour L, Tackett R, Perri M (2010) Assessment of changes in utilization of health-care services after implementation of a prior authorization policy for atypical antipsychotic agents. *Ann Pharmacother* 44:809–818. doi:10.1345/aph.1M620
- Rodríguez Escolar C, Fidalgo García ML (2008) Impacto de las novedades terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma en atención primaria de Madrid, entre 1996 y 2005. *Gac San* 22:105–114. doi:10.1157/13119317



# The evolution of Reference Drug Lists and Clinical Practice Guidelines in the public health system of a middle-income country

Israel Rico-Alba<sup>1,2</sup> & Albert Figueras<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Health Sciences School, University of the Valley of Mexico, Mexico City, Mexico, <sup>2</sup>Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona and

<sup>3</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

## WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- The pharmaceutical industry develops medicines focusing in prevalent and profitable diseases.
- Drug formularies include an oversupply of medicines to treat similar clinical conditions, some of them with little or non-added therapeutic value over the others, but with relevant cost increase.
- Marketing strategies are useful to modulate the medicines demand independently of their rationality.

## WHAT THIS STUDY ADDS

- In two decades, more than a quarter of the offer of new medicines in Mexico has concentrated on only 10 health problems or clinical conditions.
- These 10 conditions represent just 1.5% of all possible indications of use of medicines.
- More than one quarter of the medicines to treat these top 10 health problems are not harmonized with the recommendations of the updated Mexican clinical guidelines.

## AIMS

The aims were to analyze the dynamics of the medicines formulary in a middle-income country and to analyze the concordance of the included medicines with the national Clinical Practices Guidelines (CPG).

## METHODS

Medicines and their indications of use included in the Mexican Reference Drug List (Mex-RDL) from 1996 to 2013 were analyzed. The top 10 indications with the highest number of medicines in 2013 were analyzed retrospectively until 1996 in order to identify the increase in the number of medicines to treat each one, as well as the progressive specificity of the indication according to the International statistical Classification of Diseases (ICD-10). The concordance between the CPG and medicines approved for the top 10 indications was studied.

## RESULTS

The number of medicines included in the Mex-RDL kept constantly growing from 454 drugs in 1996 to 811 in 2013. Up to 26.3% of these medicines were approved to treat only 10 indications (1.5% of all possible indications of use). Many of these new medicines had been approved for more and more specific indications, while the oldest ones had been approved for general indications. Up to 27.6% of the medicines approved for these top 10 indications do not appear in the updated recommendations of the specific CPG for those indications.

## CONCLUSIONS

During the last 18 years, the new medicines and indications included in the Mex-RDL were redundant and concentrated into few similar clinical conditions. This is a factor that promotes an irrational use of these medicines and, thus, unnecessarily raises the price of health care, undermines the quality of the health system and probably increases the uncertainty of treatments.

## Correspondence

Dr Albert Figueras, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital de la Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129, Barcelona E-08035 #, Spain.  
Tel.: +34 9 3428 3029  
Fax: +34 9 3489 4109  
E-mail: afs@icf.uab.cat

## Keywords

drug utilization study, marketing strategies, medicines indications of use, rational use of medicines, Mexico

## Received

26 April 2013

## Accepted

25 January 2014

## Accepted Article Published Online

12 February 2014

## Introduction

The supply of medicines is irrational. On the one hand, there are few or no options to treat some frequent diseases with high health and socio-economic impact [1, 2] and on the other hand, there is an oversupply of medicines concentrated in a few diseases or clinical conditions [3–5]. Additionally, the cost of these medicines does not always correlate with their need as a therapeutic option, an optimal risk–benefit relationship or an appropriate use [6, 7].

To rationalize the quality and quantity of the medicines offer, the World Health Organization proposed an Essential Medicines List (EML) [8] that established rational criteria to select drugs and the minimum of medicines to be offered. Unfortunately, these goals have not been attained [8, 9]. Ideally, the progressive configuration of the market supply should be consequence of the clinical needs according to the epidemiological profile of a given country, but frequently this growth seems to be related to strategies of the manufacturers aimed at modifying prescriber's preferences and patient's consumption of medicines, as well as the performance of the regulatory agencies [10–12].

Manufacturers use different marketing strategies to maximize the uses of medicines and obtain the best benefits, thus modulating the demand of the products independently of their rationality [13, 14]. Different studies on marketing strategies and their impact on physicians' and patients' behaviour regarding the prescription and use of medicines identified the conformation of the market supply as an influent marketing strategy [15, 16]. With the aim of addressing a potential irrational offer of medicines and marketing influences, some regulatory agencies have implemented reference drug lists and therapeutic guidelines, but sometimes these approaches are not as effective as planned. A recent study carried out in Mexico showed that the Reference Drug List (RDL) used by the Mexican public health system (the 'Formulario Nacional') doubled the number of medicines recommended by the EML, but nearly 50% of the analyzed oversupply were medicines without any therapeutic added value [3]. It is plausible to think that this RDL (as others in similar countries) had been partly shaped following marketing strategies.

In 1977 the first edition of the Mexican RDL (Mex-RDL) was published with the aim of improving the use of medicines [17]. The Mex-RDL is mandatory for the whole public health system of the country (that covers 79% of the 112 million of Mexicans) but, not for the private health system (used by 21% of the Mexicans) [18]. Active ingredients are included in the Mex-RDL through a selection process in which an Interagency Commission (with representatives of all public health institutions) assesses the efficacy, safety and cost-effectiveness of the medicines submitted by the pharmaceutical companies [19]. Additionally, the Commission has the mandate to keep updated the Mex-RDL

through the inclusion, modification or withdrawal of medicines, at least three times a year [20].

Studies to describe the approved medicines included in a RDL and their authorized indications are useful to identify potential problems that can partly explain inappropriate prescription of medicines. So, the study of the inclusion dynamics for medicines in a formulary could help to understand these marketing strategies and be the basis to design interventions with the aim of improving the utilization of new medicines, trying to avoid prescriptions prompted by novelty and not by clinical need after an accurate risk–benefit analysis.

The present study was carried out to describe these dynamics in the Mex-RDL configuration, as an example of the inclusion process of medicines and their indications. Additionally, the concordance between the Mex-RDL offer and the recommendations of the national Clinical Practice Guidelines (CPG) was analyzed.

## Methods

In order to characterize the medicines included in the Mex-RDL, describe the approved indications of use and identify their concordance with the standard recommendations in Mexico, a quantitative and qualitative analysis was designed.

All medicines and their approved indications included or withdrawn in the different editions of the Mex-RDL between 1996 and 2013 were collected and classified [17, 19]. Vaccines, hydroelectrolytic solutions and nutritional formulae were not analyzed because they are not medicines.

### *Analysis of indications*

'Indication' was defined as any clinical use for a given medicine included in the formularies. So, one medicine can have different indications, and different medicines can share the same indication of use.

All the indications of use approved for each medicine included in the Mex-RDL 2013 were listed. Additionally, the 10 indications with the highest number of medicines in the Mex-RDL 2013 were selected (these were called 'top 10 indications'). In order to understand how the top 10 indications reached such relevance and how the inclusion dynamics was for the different medicines approved to treat them, these indications were tracked retrospectively until 1996 (the first year with systematic, complete and reliable data available).

For classification purposes, if the indication of use described in the Mex-RDL appeared as an entry under the 'External Cause' codes or their subentries in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision (ICD-10) [21], it was considered as a 'general indication'. Nevertheless, if the precise indication of use did not appear in the ICD-10, it was con-

sidered an indication more specialized than a 'general' one, and it was referred to as 'specific indication'. For example 'breast cancer in premenopausal women' and 'breast cancer in post-menopausal women' or 'inadequate response to oral hypoglycaemic drugs' and 'patients with weight gain that causes problems' were specific indications of general indications that would be 'malignant neoplasm of breast' and 'diabetes mellitus', respectively.

Two exceptions were 'thromboprophylaxis' and 'broad-spectrum antibacterial' as indications, because they could not be classified properly by using an ICD-10 code. Notwithstanding this, due to the high number of approved medicines, as well as their economic impact for populations and institutions, the involved medicines were analyzed. 'Thromboprophylaxis' was considered a 'general indication' when it was described without any detailed statement, and a 'specific indication' when the drug was used for certain types of patients or surgical procedures (e.g. 'prevention of ischaemic complications in angioplasty' or 'percutaneous transluminal atherectomy', 'prevention of acute coronary syndrome in percutaneous coronary intervention scheduled' and 'thromboprophylaxis in elective total hip replacement and knee or orthopaedic surgery in adults'. In the case of broad-spectrum antibacterials, all medicines were approved with the same clinical use and without specifications regarding diseases. All were classified as 'general indication'. The proportion of general and specific indications and the number of approved medicines were analyzed year by year.

As the study did not involve patients or medical records, no Ethics Committee approval was requested.

### Concordance analysis

The rational use of medicines is based upon different mechanisms [22]. Closed lists of medicines, hospital formularies and CPGs are among the most important. In order to increase their effect, it is important that both are as harmonized as possible (i.e. that the medicines approved for a specific indication match with the medicines recommended in CPGs). Since January 2010, the Mexican Ministry of Health began the review, modification and edition of CPGs for a large number of indications (642 until January 2014) [23]. To assess the concordance between CPGs and the Mex-RDL 2013 recommendations, both information sources were thoroughly reviewed.

## Results

The Mex-RDL 2013 included 811 medicines approved for 681 different indications of use. In contrast, the Mex-RDL 1996 included 454 medicines and 690 different indications. That means a 78.6% increase in the number of medicines ( $n = 357$ ) and a 1.3% decrease in the number of different indications ( $n = 9$ ) in the last 18 years. During the

same period, only 59 medicines with 96 indications of use were withdrawn; so, an average of 20 new medicines was included and three were withdrawn each year.

### Medicines to treat the top 10 indications

In 2013, the top 10 indications were: *malignant neoplasm of breast* ( $n = 31$  medicines; 14.6%), *essential hypertension* ( $n = 30$ ; 14.1%), *broad-spectrum antibacterials* ( $n = 25$ ; 11.7%), *rheumatoid arthritis* ( $n = 22$ ; 10.3%), *type 2 diabetes mellitus* ( $n = 22$ ; 10.3%), *asthma* ( $n = 20$ ; 9.4%), *thromboprophylaxis* ( $n = 18$ ; 8.5%), *generalized idiopathic epilepsy* ( $n = 16$ ; 7.5%), *malignant neoplasm of bronchus and lung* ( $n = 15$ ; 7.0%) and *Hodgkin's lymphoma* ( $n = 14$ ; 6.6%).

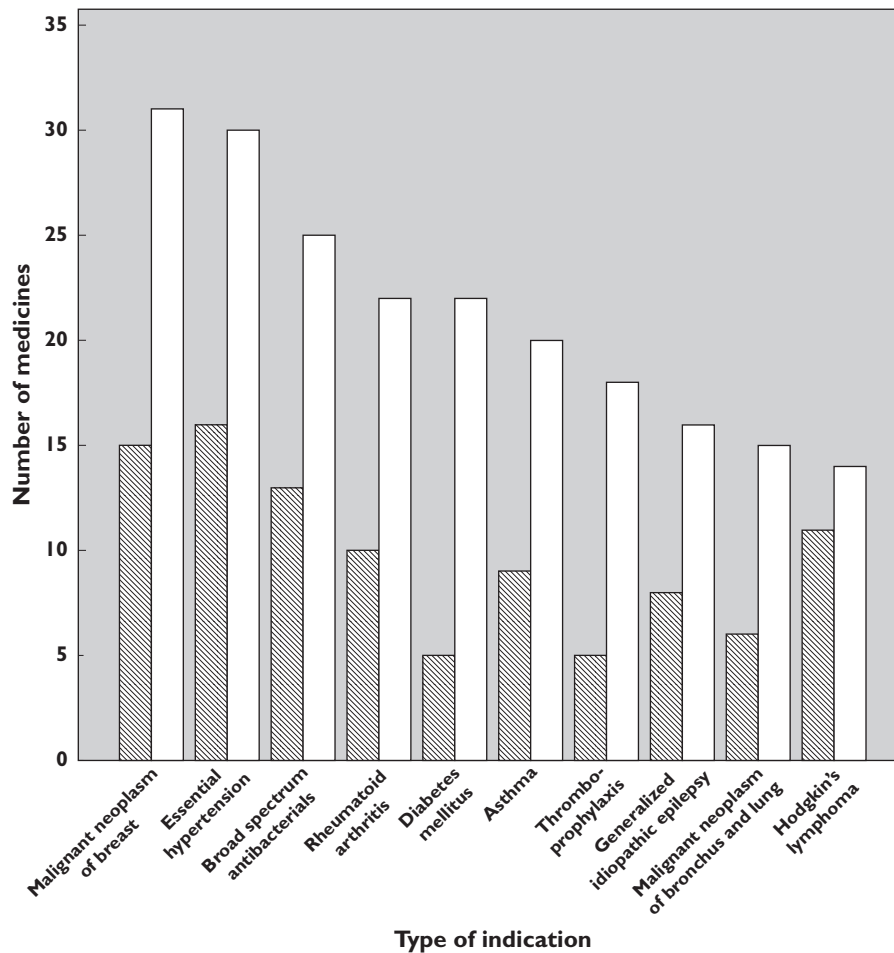
These top 10 indications of use represented 1.5% of all the 681 possible indications for the medicines included in the Mex-RDL 2013. Notwithstanding, it is noteworthy that up to 26.3% of the medicines included into the Mex-RDL 2013 ( $n = 213$ ) were approved to treat one of these top 10 indications.

In 1996, these top 10 indications represented 1.4% of the 690 possible indications. Almost half of the 213 medicines for the top 10 indications appearing in the Mex-RDL 2013 ( $n = 98$ ; 46.0%) were already available in 1996. These 98 medicines represented the 21.6% of the 454 medicines included in the Mex-RDL 1996. That means that 115 new medicines had been included to treat these top 10 indications of use in the last 18 years, 6.4 medicines yearly and a net 117.3% increase (Figure 1). During the same period only seven medicines with 11 indications of use were withdrawn (three broad-spectrum antibacterials, two antihypertensive medicines and two thromboprophylactics).

### General and specific indications

A more detailed analysis of the 213 drugs included in the Mex-RDL 2013 for these top 10 indications showed that 78.4% of them ( $n = 167$ ) were approved for 'general indications' and 21.6% ( $n = 46$ ) for 'specific indications'. In 1996, 89.8% of the 98 medicines ( $n = 88$ ) were approved for 'general indications' and 10.2% ( $n = 10$ ) for 'specific indications'. Thus, the number of medicines to treat a 'general indication' increased by 89.8% ( $n = 79$ ) and those to treat a 'specific indication' increased by 360.0% ( $n = 36$ ) in the last 18 years.

The growth dynamics of 'general' and 'specific' indications differed in each one of the top 10 indications. Figure 2 shows the evolution of 'general' and 'specific' indications in 1996 and 2013. In 1996, five of the top 10 indications included medicines with 'specific indications' (thromboprophylaxis, malignant neoplasm of breast, asthma, essential hypertension and rheumatoid arthritis), but this proportion grew up to eight out of the top 10 indications in 2013. Only the medicines approved for Hodgkin's lymphoma and broad-spectrum antibacterials remained as 'general indications'.



**Figure 1**

Distribution of the medicines in the MEX-LIST 1996 ( $n = 98$ ) and the Mex-RDL 2013 approved for the top 10 indications of use ( $n = 213$ ). (▨) 1996, (□) 2013

It is interesting to analyze how new medicines had been added to each of these top 10 indications along the study period (1996–2013). Figure 3 depicts a breakdown of four of these indications of use and shows how medicines with very specific indications were progressively added to the medicines with 'general indication'. So, in the case of drugs for malignant neoplasm of breast, most of them were approved as general indications, but medicines to treat 'metastasis of breast cancer', 'breast cancer in premenopausal women', 'advanced breast cancer in post-menopausal women', 'breast cancer in menopausal women', 'breast cancer in women with Her2Neu oncogene', 'breast cancer locally recurrent or metastatic', 'advanced cancer or metastasis in women with ErbB2 overexpression breast cancer and prior treatment, capecitabine is needed', and 'breast cancer in post-menopausal women with locally advanced or metastatic ER+ receptor and progression to prior endocrine therapy' progressively appeared (Figure 3A). The same can be observed in anti-rheumatoid arthritis medicines

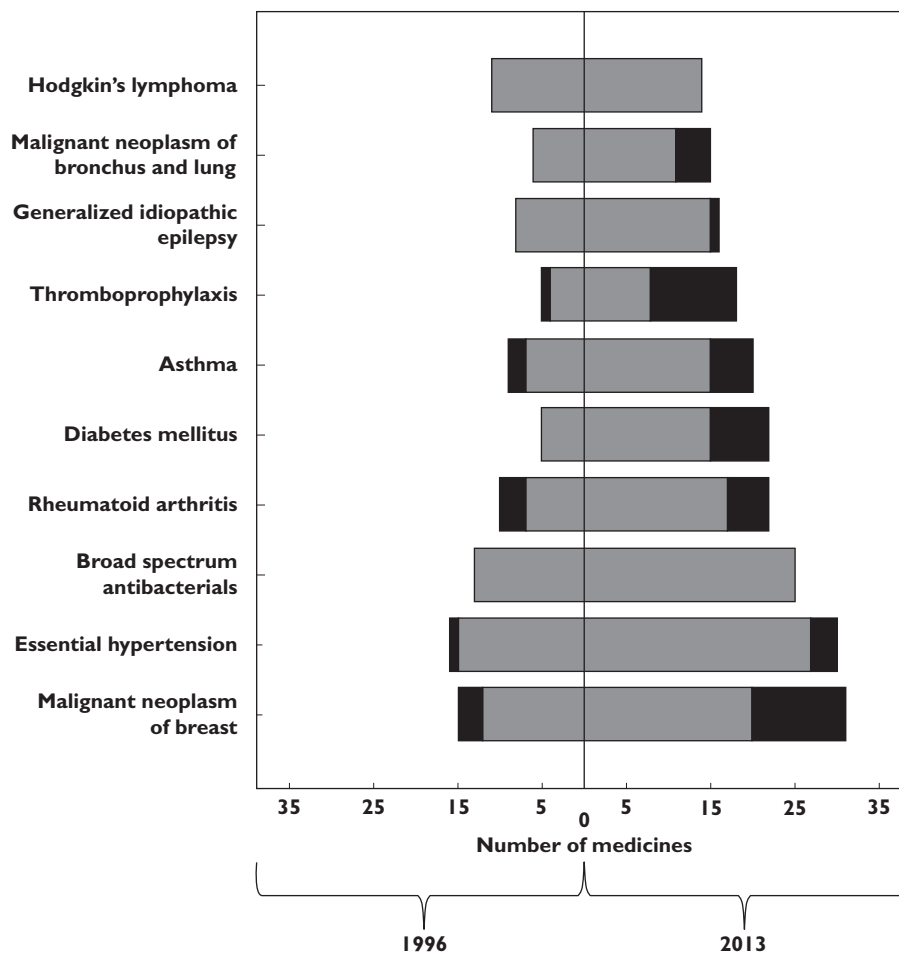
(Figure 3B), antidiabetics (Figure 3C) and thromboprophylaxis (Figure 3D).

### Concordance with CPG

The 642 CPGs were carefully reviewed in order to find the concordance between the medicines recommended to treat the top 10 indications in the Mex-RDL 2013. As there is no CPG for Hodgkin's lymphoma ( $n = 14$ ) in Mexico, the analysis was performed with the 199 medicines approved to treat the remaining nine indications. It is interesting to highlight that 27.6% of the medicines ( $n = 55$ ) were not included in the equivalent recently updated CPG. Table 1 shows some examples of these discordances.

### Discussion

The present study found that the number of medicines included in the reference list of drugs to be used in the Mexican public health system kept constantly growing at a



**Figure 2**

'General' and 'specific' indications of use approved in the Mex-RDL 1996 and the Mex-RDL 2013 for the top 10 indications. (■) Specific indication, (▒) General indication

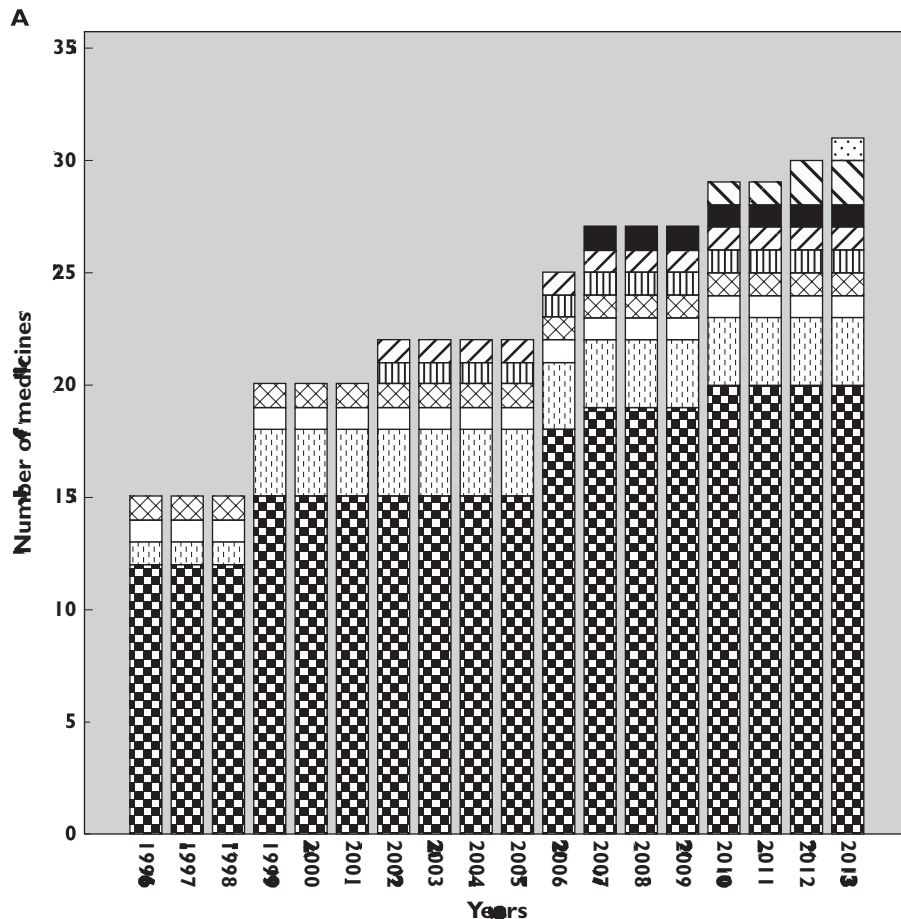
mean yearly rate of 20 new medicines, from 454 drugs in 1996 to 811 in the 2013 edition of the Mex-RDL. The most striking results are (i) one-quarter of these medicines were approved to treat only 10 indications (1.5% of all possible indications of use), (ii) more than one-quarter of the medicines appearing in the Mex-RDL for these top 10 indications do not correspond with the recommendations included in the recently updated national CPG approved for these indications and (iii) a growing number of these new medicines had been approved for more and more specific indications. All these factors could fuel the inappropriate use of medicines, especially when they are not accompanied by independent continuous education and national campaigns to potentiate rational drug prescription, as is the case of Mexico.

A previous study of the Mex-RDL content in 2010 showed a two-fold irrationality in that some essential medicines recommended by the World Health Organization to treat prevalent diseases were missing, and medicines without any rational added value were in oversupply

[3]. Medicines oversupply seems to be a worldwide phenomenon driven by the manufacturers who push their products into the medicines market probably facilitated by permissive or loose regulations. This panorama allows the marketing of new medicines not driven by their need (according to what is already marketed, efficient and in use for a specific indication), but by commercial purposes [4–7]. Thus, the present study was designed to analyze the evolution of the inclusion of new medicines in a middle-income country during the last 18 years. Additionally, due to the need that a formulary is accompanied by the corresponding CPGs, an analysis of the concordance between the medicines approved to treat the top 10 indications of use and those recommended in the CPGs was performed.

### *Inclusion of new medicines and update of the reference list*

In 2013, the Mex-RDL contained 811 medicines to cover the needs of more than 112 million inhabitants. The mean number of new medicines included by year during the

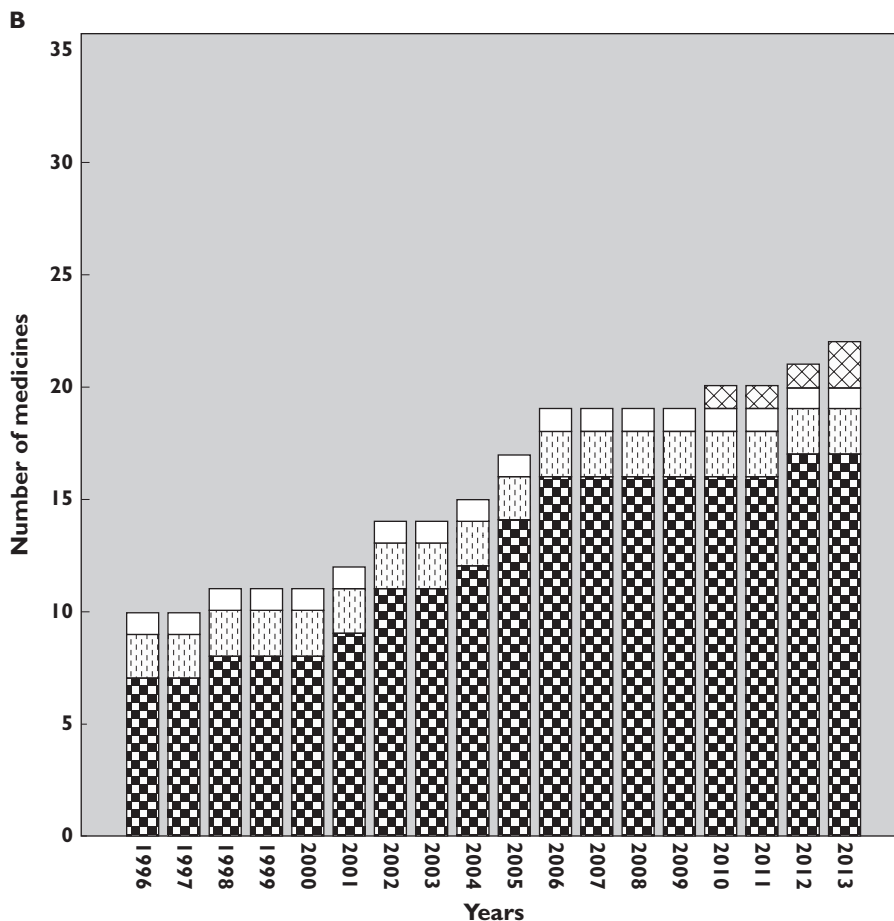


**Figure 3**

Indications of use of the medicines approved to treat malignant neoplasm of breast (A), rheumatoid arthritis (B), antidiabetic medicines (C) and thromboprophylaxis (D) included in different Mexican Reference Lists since 1996 to 2013. A (□) Post-menopausal women with locally advanced or metastatic ER positive receptor and progression to prior endocrine therapy, (▨) Advanced cancer o metastasis if there is ErB2+ (HER2+) overexpression and prior treatment, trastuzumab included, capecitabine is needed, (■) locally recurrent or metastatic, (▧) menopausal women, (▩) woman with oncogene Her2Neu, (▦) metastasis, (□) premenopausal women, (▨) advanced cancer in post-menopausal women, (▧) general indication (malignant neoplasm of breast). B (▧) refractory to DMARDS (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) and one or more biological agents in moderate to severe disease. Should be administered in combination with methotrexate, (□) resistant to other treatments, (▨) inflammatory joint diseases in general such as rheumatoid arthritis, (▧) general indication (rheumatoid arthritis). C (▨) non-response to metformin alone or patient with linagliptin + metformin controlled but fixed doses is preferred, (■) inadequate response to two oral hypoglycaemics in patients with body mass index >35 kg m<sup>2</sup> or before insulin therapy, (▧) non-appropriate control with oral hypoglycaemics (metformin or sulfonylureas) or insulin (alone or with metformin or any sulfonylureas), (▩) inadequate response to oral hypoglycaemics, (▧) non-response to metformin and sulfonylureas, (□) patients with weight gain 'that causes problems', when thiazolidinediones are contraindicated or if the patient had a poor response or intolerance to them in the past or in patients who are currently stable with metformin + vildagliptin but fixed doses, (▨) non-response to metformin alone, with or without obesity, (▧) general indication (diabetes mellitus type 2). D (■) prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation, (▧) prevention of acute coronary syndrome in patients scheduled for percutaneous coronary interventions, (▩) prevention of ischemic complication in angioplasty or percutaneous transluminal atherectomy, (▧) thromboprophylaxis in post-reperfusion coronary patients with thrombolytic agents, (□) prophylaxis of clotting in the extracorporeal blood circulation, (▨) thromboprophylaxis in elective hip and knee replacement, (▧) general indication (thromboprophylaxis)

study period was 20, a figure similar to that found in other countries [4, 24, 25]. Unfortunately, this tendency is not accompanied by the withdrawal of obsolete medicines, thus leading to an endless and steady growth of the list [17, 19]. Curiously, despite this increase in the number of medicines, the number of qualitatively different indications of use, showed a slight decrease, thus resulting in more new medicines concentrated in already existing indi-

cations. This is particularly worrying, because physicians who began their clinical practice 18 years ago, should have learnt (either by themselves or through continuous education programmes) pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and toxicity information about 357 new medicines not explained during their undergraduate courses in order to be able to carry out the selection process necessary for a good prescription. Unfortunately, the health system



**Figure 3**

Continued

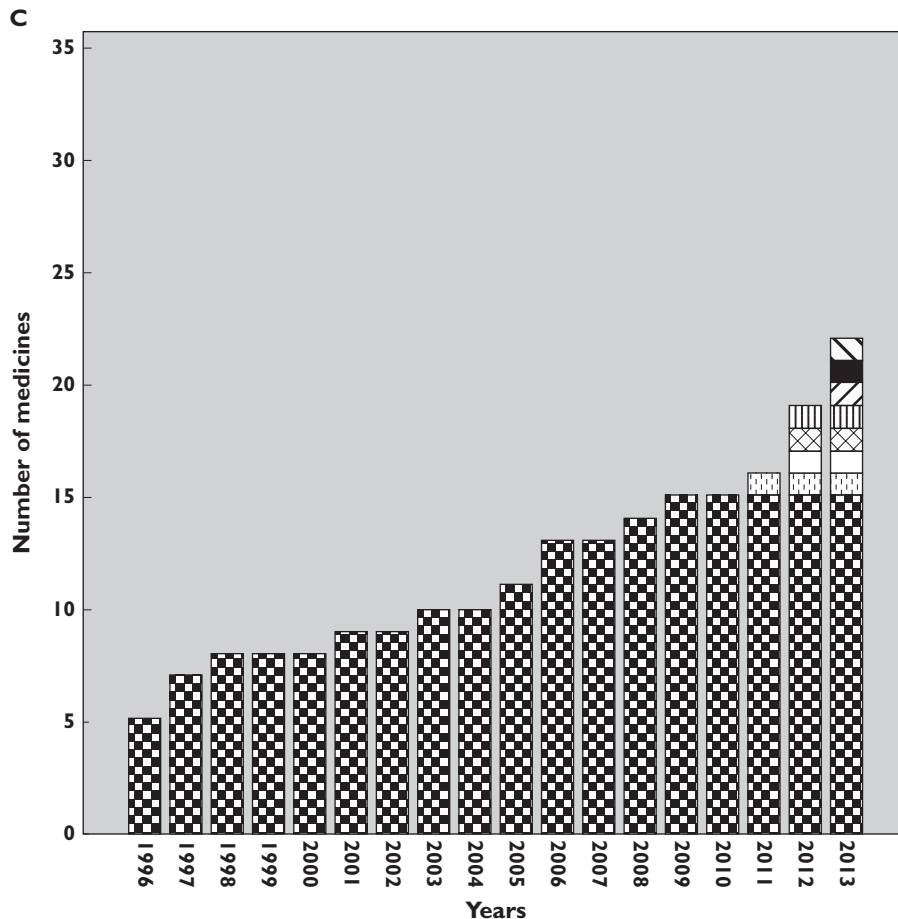
rarely offers updating and continuous education programmes for prescribers in order to provide independent and unbiased information that help to go beyond the purely marketing messages [13, 26].

*Towards the rationality of the market width: the need of harmonized tools*

Perhaps the equilibrium between the medicines marketed in Mexico and those included in a country formulary intended for the public health system such as the Mex-RDL should be desirable, and the way to reach this equilibrium would be a reasonable concordance between the well-based decisions of the Therapeutic Committees (TC) to include or exclude a particular medicine and the contents of independent and periodically reviewed CPGs. To study the concordance between the medicines approved to treat the top 10 indications of use in the Mex-RDL and the recommendations of the guidelines for these 10 indications of use was one of the objectives of the present research. Obviously, the fact that a medicine is included in a CPG does not imply that this medicine is used rationally, but being there, at least improves this probability.

Common sense suggests that if there is the possibility to prescribe a medicine in the public health system (because it is included in the Mex-RDL), but this medicine is not recommended in the CPG of that country, the chances for an inappropriate use of that product or an inappropriate treatment of that disease, greatly increase [22].

The study described herein showed that 27.6% of the 199 medicines approved for the top 9 indications are not recommended to treat these indications in the corresponding CPG. A detailed review of these disparities and the reasons that led to the present situation would help to improve the situation in Mexico and to improve the use of medicines. In the previous 3 years the National Center for the Excellence Technology in Health (NCETH), a branch commission of the Ministry of Health, has been updated or written 642 CPGs. This process followed a high standard methodology to select and discuss the different therapeutic options, and included some of the most recognized clinical experts of the different public health institutions [23]. In fact, the lack of harmonization between the offer of the Mex-RDL (that depends on the national TC) and the CPG (that depends on the NCETH) translates a problem

**Figure 3**

Continued.

common to several health systems: the absence of coordination and collaboration between institutions [27, 28]. The present results add more evidence to propose a joint assessment in order to fill the gaps or reorder the offer of medicines. Such an approach could help to improve the use of medicines.

### *Evolution of the indications of use*

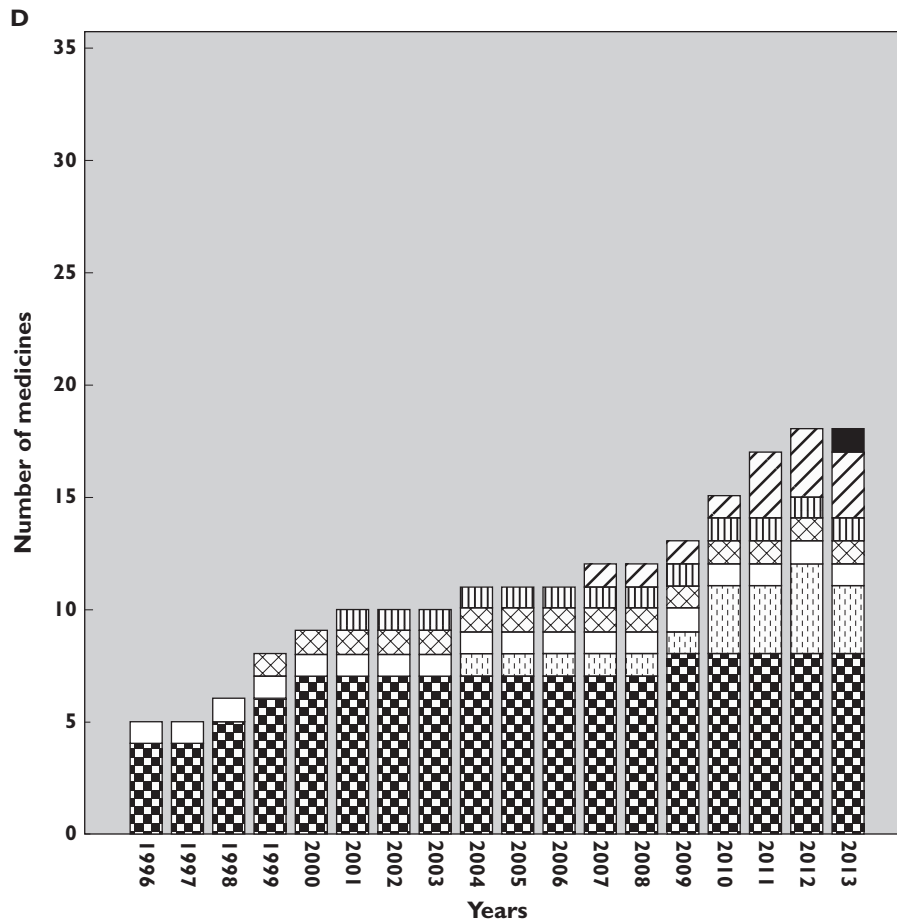
One of the most striking observations of the present study is the fact that one quarter of the Mex-RDL medicines were approved to be prescribed in only 1.5% of all the possible indications of use (top 10 indications). Although this situation is well-known, the present study was an opportunity to quantify it. Such 'concentration' of medicines competing for a few health problems can be explained by the incidence and characteristics of the involved diseases. Hypertension, diabetes mellitus, breast cancer, rheumatoid arthritis or the need for anticoagulation are, at the same time, prevalent diseases and conditions that are considered good marketing opportunities [12, 29, 30].

Additionally, a 360% increase in the specification of use of the approved medicines was also observed during the study period, but specifically in the last years. To request the inclusion of a new medicine for a new and highly specific indication probably has more chances to result in a positive answer than to ask for the inclusion of a new medicine for an indication that already has a vast number of alternatives to be selected for.

In Mexico, the Interagency Commission approves the inclusion of new medicines according to some well-established criteria that do not include a limit in the number of medicines by indication [19, 20]. The Mexican drug policy promotes the theoretical idea that an increase in the number of therapeutic choices will stimulate price competition (i.e. the appearance of cheaper medicines) [10]. In fact, these conditions allow the approval of more and more medicines with similar risk–benefit, but in oligopoly markets such as the Mexican one, price elasticity is almost non-existent [31].

In other countries, the approval rate of the TCs is between 47.0 to 88.4% of the applications [32–35]. The





**Figure 3**

Continued.

**Table 1**

Medicines included in the Mexican Reference Drug List (Mex-RDL) but not included in the Clinical Practice Guidelines (CPG) for each of the top 10 approved indications of use† (see Methods)

Indication of use	In Mex-List <i>n</i>	<i>n</i> (%)	Medicines
Malignant neoplasm of breast	31	10 (32.3%)	Idarubicin, ifosfamide, fulvestrant, goserelin, lapatinib, melphalan, mitomycin, testosterone, thiotepa, vinblastine
Essential hypertension	30	11 (36.7%)	Azilsartan, clonidine, isosorbide, telmisartan, valsartan, candesartan + HCT*, irbesartan + HCT*, losartan + HCT*, telmisartan + HCT*, amlodipine + valsartan + HCT*, irbesartan + amlodipine
Broad-spectrum antibacterials	25	1 (4.0%)	Roxithromycin
Rheumatoid arthritis	22	5 (22.7%)	Acetylsalicylic acid, aurothiomalate, dexamethasone, etofenamate, ketoprofen
Diabetes mellitus	22	6 (27.3%)	Exenatide, linagliptin + metformin, liraglutide, lixisenatide, tolbutamide, vildagliptin + metformin
Asthma	20	5 (25.0%)	Epinastine, isoprenaline, terbutaline, zafirlukast (+)
Thromboprophylaxis	18	4 (22.2%)	Abciximab, apixaban, cilostazol, prasugrel
Generalized idiopathic epilepsy	16	3 (18.8%)	Lacosamide, pregabalin, vigabatrin
Malignant neoplasm of bronchus and lung	15	10 (66.6%)	Cyclophosphamide, crizotinib, doxorubicin, erlotinib, gefitinib, ifosfamide, mechlorethamine, mitomycin, pemetrexed, vincristine
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>55 (27.6%)</b>	–

\*HCT, Hydrochlorothiazide; (+) Zafirlukast was approved for two different indications. None of these uses appears into the CPG. †In Mexico, there is no CPG for Hodgkins' lymphoma.

observed oversupply [3] as well as the concentration of a lot of options for very few health problems probably do not help to promote a rational use of medicines. Although it is difficult to know how much is 'excessive' in the case of medicines and health problems, it has been described that an oversupply is associated with an increase of the inappropriate treatments and the appearance of adverse drug reactions [36]. In this context, there are a couple of parallel discussions without any answer at the moment: (i) how many different options should there exist to cover each indication of use? and (ii) what is an 'indication of use'? The Mexican medicines' regulations lack explicit criteria about these questions, thus the deeper the medical knowledge on a disease, the more specific indications are described and the more medicines are approved. At this moment, both the Interagency Commission and the NCETH are very active and prone to improve the access to efficient, safe, cost-effective and quality medicines, so it should be desirable to begin the discussion on these topics in order to bridge the existing gaps [23, 35]. To harmonize these two instruments in order to align the official recommendations and the supply of medicines in the public health system would certainly improve the use of medicines.

The results of the present study should be interpreted taking into account several limitations. On the one hand, it is an observational study carried out in Mexico, a very specific Latin American medicines market, and some considerations are necessary before extrapolating the conclusions of the research to other health systems or countries. Notwithstanding, the increase in the medicines approved during the last two decades and the idea to focus more and more the indications of use in order to try to create a 'therapeutic gap', as well as the strategies to push a new medicine into the market are common practices everywhere, especially in the present globalization era [12, 37]. On the other hand, it is logical that the more evolved the medical, physiological and pharmacological knowledge, the more can be detailed the alleged mechanism of action of the medicines. Notwithstanding, it should be kept in mind the number of 'new' mechanisms of action claimed for medicines that have been *sold* as real novelties fated to mark a milestone, but ended with important label alerts or even quick drug withdrawals due to risk-benefit imbalances that were not well evaluated. A few recent examples (e.g. dabigatran among anti-coagulant medicines [38], bevacizumab in breast cancer [39, 40], rofecoxib in arthritis [41] or rosiglitazone in diabetes mellitus [42, 43]) should be remembered and used for educational purposes.

Studies of drug formularies or reference drug lists usually are focused on the medicine's risk-benefit profile, costs and inappropriate or off-label uses, but not frequently in their indications of use. In the present study we tried to turn the table through approaching the medicine uses in more realistic conditions, and this could be considered one strength of the research. Studies such as the

present one could be carried out in other countries with similar epidemiological profile, health system coverage, income health budget and permissive or loose legislation in order to identify common patterns of medicines approval and the marketing strategies applied for. Considering the present pharmaceutical pipelines in therapeutic areas such as schizophrenia, cancer, depression, dementia or glaucoma, specific indications in these fields are to be expected [12, 37].

This knowledge could help to strengthen medicines authorities and improve their regulatory decisions according to well-established criteria such as efficacy, safety, convenience and cost, thus improving the quality of the medicines offer in a country [44]. It should be noted that some recent changes in the inclusion process have been done, but there is room for additional improvement (e.g. limitation of the number of products per indication, inclusion of new products only when advantages over an already effective medicine have been shown, or taking into account the 'need' factor for the approval of a new medicine, as well as the periodical review and withdrawal of useless drugs). Additionally, the description of inconsistencies between the reference list and the recommendations of the CPGs are a necessary step to reduce the prescription of medicines not based on the best available evidences.

The appropriate use of medicines is a sign of quality in healthcare, a way to improve patient healing and to limit unnecessary adverse drug effects. This appropriate use depends on many factors and actors along the life cycle of a given medicine. A critical and independent review of the medicines included in a reference list, as well as their approved indications of use, together with their inclusion in clinical practice guidelines are actions that could help to improve the quality of the medicines market, and the quality of the health care.

## Competing Interests

There are no competing interests to declare. All authors have completed the Unified Competing Interest form at [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) and declare: no support from any organization for the submitted work, no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years and no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

*This study was carried out as part of the doctoral thesis of one of the authors (I. Rico-Alba), who would like to thank the Fundació Institut Català de Farmacologia and the Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona for their support.*

**REFERENCES**

- 1 WHO. The Pursuit of Responsible Use of Medicines. Geneva: World Health Organization, 2012; Available at [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75828/1/WHO\\_EMP\\_MAR\\_2012.3\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75828/1/WHO_EMP_MAR_2012.3_eng.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 2 WHO. The World Medicines Situation Report 2011. Geneva: World Health Organization, 2011; Available at [http://www.who.int/nha/docs/world\\_medicine\\_situation.pdf](http://www.who.int/nha/docs/world_medicine_situation.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 3 Rico-Alba I, Figueras A. The fuzzy line between needs, coverage, and excess in the Mexican Formulary List: an example of qualitative market with analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 949–56.
- 4 Baena Díez JM, del Val García JL, Alemany Vilches L, Deixens Martínez B, Amatller Corominas M, Núñez Casillas DK. Analysis of the new active principles sold in Spain (1992–2002). *Aten Primaria* 2005; 36: 378–84.
- 5 Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, Evans RG, Barer ML, Caetano PA, Black CD. ‘Breakthrough’ drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ* 2005; 331: 815–6.
- 6 Debré B, Even P, eds. *Guide Des 4000 Médicaments Utiles, Inutiles Et Dangereux*. Paris: Le Cherche-Midi, 2012.
- 7 Rodríguez Escolar C, Fidalgo García ML. Impacto de las novedades terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma en atención primaria de Madrid, entre 1996 y 2005. *Gac San* 2008; 22: 105–14.
- 8 Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, ‘t Hoen E. 25 years of WHO Essential Medicines List: progress and challenges. *Lancet* 2003; 361: 1723–9.
- 9 Li Y, Ying C, Sufang G, Brant P, Bin L, Hipgrave D. Evaluation, in three provinces, of the introduction and impact of China’s National Essential Medicines Scheme. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 184–94.
- 10 Secretaría de Salud. *Hacia Una Política Farmacéutica Integral Para México*. México: Secretaría de Salud, 2005.
- 11 Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on-target sales. *PLoS Med* 2008; 5: e210.
- 12 IMS. *The Global Use of Medicines: Outlook through 2016*. Parsippany, NJ: IMS, 2016 [online]. Available at [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines\\_Outlook\\_Through\\_2016\\_Report.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 13 Busfield J. A pill for every ill: explaining the expansion in medicines use. *Soc Sci Med* 2010; 70: 934–41.
- 14 Brody H, Light DW. The inverse benefit law: how drug marketing undermines patient safety and public health. *Am J Public Health* 2011; 101: 399–404.
- 15 Al-Areefi MA, Hassali MA, Mohamed Ibrahim MI. The role of pharmaceutical marketing and other factors in prescribing decisions: the Yemeni experience. *Res Social Adm Pharm* 2013; 9: 981–8.
- 16 Sufrin C, Ross J. Pharmaceutical Industry Marketing: understanding its impact on women’s health. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63: 585–96.
- 17 Secretaría de Salubridad y Asistencia. *Cuadro Básico de Medicamentos*. Diario Oficial de la Federación 1996–2013, México [online]. Available at [http://dof.gob.mx/nota\\_to\\_imagen\\_fs.php?codnota=4664105&fecha=02/12/1977&cod\\_diario=200898](http://dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=4664105&fecha=02/12/1977&cod_diario=200898) (last accessed 5 March 2014).
- 18 Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Síntesis Ejecutiva. México: INSP, 2012 [online]. Available at [http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012\\_Sint\\_Ejec-24oct.pdf](http://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_Sint_Ejec-24oct.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 19 Consejo de Salubridad General. *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. México: CSG, 2012 [online]. Available at [http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/cuadro\\_basico](http://www.csg.gob.mx/contenidos/CB2013/cuadro_basico) (last accessed 5 March 2014).
- 20 Consejo de Salubridad General. *Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud*. México: CSG, 2011 [online]. Available at [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/Reglamento\\_CI\\_CByCISS\\_05092011.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/Reglamento_CI_CByCISS_05092011.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 21 WHO. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10<sup>th</sup> Revision ICD-10 Version: 2010*. Geneva: WHO, 2013 [online]. Available at <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (last accessed 5 March 2014).
- 22 WHO. *Medicines Use in Primary Care in Developing and Transitional Countries*. Geneva: WHO, 2011 [online]. Available at [http://www.who.int/medicines/publications/who\\_emp\\_2009.3/en/](http://www.who.int/medicines/publications/who_emp_2009.3/en/) (last accessed 5 March 2014).
- 23 CENETEC. *Nuevo Catálogo Maestro De Guías De Práctica Clínica*. México: CENETEC, 2013 [online]. Available at <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html> (last accessed 5 March 2014).
- 24 Vidotti CC, de Castro LL, Calil SS. New drugs in Brazil: do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Publica* 2008; 24: 36–45.
- 25 Gosh A, Hazra A, Mandal SC. New drugs in India over the past 15 years: analysis of trends. *Natl Med J India* 2004; 17: 10–6.
- 26 Moynihan R, Smith R. Too much medicine? *BMJ* 2002; 324: 859–60.
- 27 WHO. *The World Health Report 2000 – Health Systems: Improving Performance*. Geneva: WHO, 2000 [online]. Available at <http://www.who.int/whr/2000/en/> (last accessed 5 March 2014).
- 28 WHO. *The World Health Report 2008. Primary Health Care (Now More Than Ever)*. Geneva: WHO, 2008 [online]. Available at <http://www.who.int/whr/2008/en/index.html> (last accessed 5 March 2014).
- 29 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.

- 30** PAHO. Health Situation in the Americas. Basic Indicators 2012. Panamerican Health Organization. Washington, DC: PAHO, 2012 [online]. Available at [http://ais.paho.org/chi/brochures/2012/BI\\_2012\\_ENG.pdf](http://ais.paho.org/chi/brochures/2012/BI_2012_ENG.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 31** Torres Guerra S, Gutiérrez JP. Mercado farmacéutico en México: tamaño, valor y concentración. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26: 46–50.
- 32** Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 475–83.
- 33** Alfaro-Lara ER, Galván-Banqueri M, Prado-Mel E, Santos-Ramos B, Varela-Aguilar JM, Torrelló-Iserte J, Castellano Zurera MM, Bautista Paloma FJ. Analysis of the selection process for new drugs in a tertiary hospital 2004–2007. *Farm Hosp* 2010; 34: 76–84.
- 34** Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and haematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 230–43.
- 35** Galindo-Suárez RM, Melchor-Martínez F. 10 años de farmacoconomía en México. ISPOR 2013 [online]. Available at [http://www.ispor.org/consortiums/latinamerica/articles/vol1issue5\\_healthpolicy\\_spanish.asp](http://www.ispor.org/consortiums/latinamerica/articles/vol1issue5_healthpolicy_spanish.asp) (last accessed 5 March 2014).
- 36** Lenzer J. Unnecessary care: are doctors in denial and is profit driven healthcare to blame? *BMJ* 2012; 345: e6230.
- 37** Anonymous. From Vision to Decision. Pharma 2020. New York: PWC, 2012.
- 38** FDA. FDA Drug safety communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. Maryland: FDA, 2012 [online]. Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm> (last accessed 5 March 2014).
- 39** D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *NEJM* 2011; 365: e2.
- 40** FDA. FDA Commissioner announces Avastin decision. Maryland: FDA, 2011 [online]. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm> (last accessed 5 March 2014).
- 41** FDA. Vioxx (Rofecoxib) Sep 2004. Maryland: FDA, 2004 [online]. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166532.htm> (last accessed 5 March 2014).
- 42** Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM* 2007; 356: 2457–71.
- 43** European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. 2011. London: EMA, 2011 [online]. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf) (last accessed 5 March 2014).
- 44** De Vries T, Henning R, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to good prescribing. A practical manual. Geneva: World Health Organization, 1994 [online]. Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/who\\_dap\\_94.11.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/who_dap_94.11.pdf) (last accessed 5 March 2014).

## **DISCUSIÓN**

La presente investigación se realizó con la finalidad de contar con un diagnóstico situacional de la oferta, consumo y gasto de medicamentos en un sistema de salud que atiende a más de 117 millones de habitantes. Con ello, se buscó completar los vacíos de información existente sobre las características de esa oferta, el tipo y volumen de fármacos consumidos, así como su nivel de racionalidad desde el punto de vista terapéutico, todo ello con la finalidad de identificar oportunidades de mejora para aumentar el uso apropiado de los medicamentos en general y los oncológicos en particular.

A continuación se discutirán, en general, los principales resultados de los estudios realizados en las Fases I y II. Posteriormente, se recogerán las principales aportaciones del estudio descrito en el Anexo I, que versa específicamente sobre el consumo de medicamentos oncológicos en el mercado mexicano.

De acuerdo con lo estudiado hasta el momento, se puede afirmar que el CBM contiene una oferta amplia de medicamentos; sin embargo, a pesar de ello se detectan dos problemas importantes. Por un lado, una oferta insuficiente de fármacos útiles para satisfacer las necesidades de salud básicas de la población y, por otro, la presencia de una sobreoferta de medicamentos que, en su mayoría, o bien tienen un bajo valor terapéutico añadido o bien su inadecuada relación riesgo-beneficio no justifica su presencia.

El análisis realizado también ha permitido detectar un crecimiento constante (y, por el momento, sin techo aparente) del

número de medicamentos incluidos en el CBM; además, estos medicamentos tienden a concentrarse en un número llamativamente limitado de indicaciones de uso. Parece que los medicamentos incluidos en el CBM tienen cabida en el formulario a través de indicaciones de uso redundantes o, más recientemente, mediante "subindicaciones" de un mismo problema de salud. Ante la ineficiencia en los esfuerzos intersectoriales para fomentar el uso apropiado de los medicamentos, la presencia de uno o más de los factores expuestos, favorece el uso irracional de los medicamentos.

### **La difusa línea entre la cobertura de necesidades y el exceso de medicamentos**

La oferta de medicamentos contenida en el formulario de medicamentos mexicano es doblemente irracional. Ello es así porque el CBM carece de insumos esenciales para atender necesidades de salud prevalentes en México y, además, presenta una sobreoferta de medicamentos con un bajo o ningún valor terapéutico añadido. Es importante hacer notar que este doble patrón es irracional tanto cualitativamente, como cuantitativamente, y se presentó en todos los grupos terapéuticos analizados.

El formulario mexicano del 2010 es un interesante ejemplo de cómo una amplia oferta de medicamentos no siempre resulta una situación benéfica para los sistemas de salud y pacientes. En aquél año, el CBM contenía más del doble de los 321 medicamentos recomendados por el LME de la OMS para satisfacer el 85% de los

problemas de salud de las naciones. Ahora bien, la situación real era que, aún con una amplia oferta de medicamentos, existían necesidades farmacológicas no satisfechas, mientras que, por el otro lado, existía una sobreoferta de medicamentos con bajo valor terapéutico añadido o riesgos importantes.

El CBM carecía de 45 principios activos propuestos por la OMS. El análisis cualitativo de los medicamentos faltantes evidenció que, todos ellos, eran medicamentos sin protección de patente y baratos (por ej., benznidazol, cefexima y paromomicina). En una situación diametralmente opuesta, se encontraban los cerca de 500 fármacos incluidos en el CBM que, de acuerdo con el LME del 2010, no eran medicamentos esenciales ni sustitutos. Si bien, vista en general, la oferta de medicamentos en México era 1,4 veces mayor que la del LME, la pregunta que se debería hacer todo regulador es: "¿Cuál es el valor adicional que aportan estos productos al arsenal terapéutico ya establecido?". Para superar las dificultades de dar respuesta a esta pregunta, se optó por evaluar cada uno de estos medicamentos comparándolos contra una fuente de información internacional que fuera confiable, algo difícil debido a los obvios conflictos de interés. Por este motivo, se optó por revisar las valoraciones llevadas a cabo por la revista *Prescrire*, que desde hace más de 30 años es una referencia internacionalmente aceptada por su independencia de los fabricantes y el rigor de sus evaluaciones.

Aunque de los 500 principios activos, sólo se pudieron evaluar 353, el que se denominó análisis de la "racionalidad" de la sobreoferta



de medicamentos mostró que más de la mitad de los medicamentos evaluados (61,5%) habían sido clasificados por *Prescrire* como *no útiles o sin un valor terapéutico añadido*. Buena parte de estos medicamentos eran fármacos *me-too* que, como es bien sabido, son opciones habitualmente menos evaluadas, más nuevas (y, por tanto menos conocidas), y que suelen añadir confusión al prescriptor, especialmente en países como México donde la formación continuada para fomentar el URM por parte del sistema de salud, es inexistente.

No se puede pasar por alto que, con las pruebas publicadas en aquél momento, 43 medicamentos presentes en el CBM no se consideraban aceptables debido a su inadecuada relación riesgo-beneficio; algunos de los principios activos habían sido retirados o estaban prohibidos en otros países (p. ej., sibutramina o dextropropoxifeno).

Mención aparte merece un tercer grupo de 22 medicamentos que, tras ser evaluados, *Prescrire* no pudo determinar su valor terapéutico al revisar las pruebas existentes. Por ello, parecería lógico no incluirlos en un formulario nacional como el CBM hasta contar con elementos sólidos para ello. Desafortunadamente, estos tres últimos grupos de medicamentos siguen ofertándose en el CBM, y no de forma simbólica, sino con una presencia importante.

En consecuencia, considerando el mejor escenario posible, el CBM contiene 236 fármacos recomendados por el LME, 40 sustitutos razonables y 136 medicamentos con algún valor terapéutico adicional;

esto representaba solamente el 53% de los medicamentos contenidos en el formulario de México en 2010 (412 de 771).

### **La evolución del formulario nacional de medicamentos**

Tras observar la heterogeneidad del contenido del CBM, parecía pertinente tratar de entender la manera cómo se conforma la oferta de dicho formulario nacional. Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de 18 años, con la finalidad de documentar de manera razonable esta dinámica de incorporación, y una de las vías consistía en describir las indicaciones de uso de los distintos medicamentos, puesto que uno de los datos que llamaban la atención desde el primer momento era la gran concentración de productos para unas pocas indicaciones de uso o problemas de salud, mientras que el gran número de problemas de salud restante disponía de un pequeño número de medicamentos.

El resultado más impactante de este estudio, por su magnitud, fue encontrar que, desde 1996, un 20% de los medicamentos se habían incluido en el CBM para tratar sólo 10 problemas de salud, y éstas indicaciones solamente representaban el 1,4% de todas las indicaciones de uso de los medicamentos incluidos en el CBM.

Este fenómeno de concentración ayuda a explicar la alta frecuencia de medicamentos *me-too* identificados en la sobreoferta de medicamentos del CBM 2010.

### **Estrategias de incorporación de los nuevos medicamentos: pasado y presente**

La concentración de medicamentos es una situación es reconocida en otras partes del mundo, el presente estudio fue solo la oportunidad para medir su frecuencia en un país en desarrollo y nivel de ingresos medio. El análisis de la incorporación de nuevos medicamentos por indicaciones generales y específicas entre las indicaciones de uso *Top-10* aportó luz sobre la dinámica de inclusión. En los últimas dos décadas, el principal mecanismo de incorporación de los medicamentos fue a través de indicaciones de uso generales. Sin embargo, los medicamentos con indicaciones de uso específicas mostraron un crecimiento porcentual muy notable.

### **Estrategias intersectoriales para favorecer el uso apropiado de los medicamentos**

Conseguir un uso apropiado de los medicamentos es una tarea compleja. Para ello se cuenta con algunas herramientas que permiten aumentar la probabilidad de un uso adecuado de los fármacos. Los formularios (que representa los insumos farmacológicos disponibles) y las Guías de Práctica Clínica (GPC; que representan las recomendaciones basadas en pruebas científicas y/o preferencias institucionales) son algunas de ellas. Por tanto, lograr el equilibrio o la armonización entre las recomendaciones del CBM y las GPC reduce el uso inadecuado de los medicamentos y por ende, es un objetivo deseable de alcanzar.

En los últimos años, el Ministerio de Salud de México, a través del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), ha actualizado o generado 710 nuevas GPC para la atención de pacientes en el sistema de salud público de México.<sup>(73)</sup> Por tanto, esta era una buena oportunidad para identificar posibles contradicciones o incongruencias. El análisis de concordancia entre ambas herramientas mostró que más de una cuarta parte de los 213 fármacos aprobados para las indicaciones de uso *Top-10* no se encontraban en las GPC correspondientes. Esto representa una pérdida de oportunidades valiosas ya que la alineación de recomendaciones debería ayudar a limitar la sobreoferta de medicamentos.

Existen una serie de denominadores comunes que se repiten en diferentes sistemas de salud del mundo, y México no es la excepción. Distintas investigaciones han mostrado cómo la presión de los fabricantes de medicamentos por utilizar sus productos, el marketing no ético, la ausencia de regulación o la existencia de normativas permisivas e ineficiencias del sistema pueden explicar la presencia de medicamentos irracionales en un mercado dado.

### **Las causas de la oferta irracional**

En México la presencia de, al menos, 3 *defectos estructurales* en los mecanismos de actualización del CBM pueden ser las causas del exceso de medicamentos con bajo valor terapéutico añadido. Existen fallas en:

1) El cumplimiento de funciones de la institución rectora encargada de actualizar el CBM. De acuerdo con el Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud (RICBCISS) el Consejo de Salubridad General (CSG) es el encargado de actualizar el CBM.<sup>(59)</sup> Bajo ésta normativa se entiende como *actualizar* a la incorporación, modificación y exclusión de los medicamentos. Con base en ello, el CSG solamente realiza de manera activa las dos primeras funciones mientras que, en la exclusión ha sido un actor más reactivo o incluso, negligente. Ello con base en los datos de ésta investigación que documentan por años la presencia de medicamentos peligrosos, sin evidencia sólida y sin un aporte terapéutico añadido. El CBM si bien cuenta con mecanismos para racionalizar la entrada de medicamentos, su comportamiento tiende más a incluir que a excluir medicamentos. Los resultados sobre la manera en la que se conforma la oferta del CBM muestran que por cada 6 medicamentos incluidos sólo uno se retira (357 frente a 59). Este fenómeno es replicado con mayor intensidad entre los medicamentos concentrados en las principales indicaciones de uso. El análisis en las indicaciones *Top-10* mostró que por cada 16,4 medicamentos incluidos solo se retira uno (115 frente a 7). Como señalan otros estudios,<sup>(3,5,9,11,25)</sup> es más fácil incluir o modificar los medicamentos ya incluidos que retirarlos; pero no por ello es menos importante.

- 2) La estrategia de fomento del URM. Con la finalidad de lograr un uso más razonado o prudente de los medicamentos, se requieren de múltiples intervenciones en distintos niveles. En México, CENETEC ha realizado un esfuerzo importante por generar o actualizar las GPC para atender a la población del sistema público de salud. Al igual que en muchas partes del mundo, estos esfuerzos son mal coordinados o se realizan aislados del trabajo realizado por otras dependencias como el CSG.<sup>(79,80)</sup> Además, lógicamente no basta con que haya GPC; es necesario conocerlas y utilizarlas. La consecuencia es que se desperdician recursos duplicando esfuerzos y se pierde la oportunidad de actualizar el formulario de medicamentos.
- 3) El marco normativo que regula la incorporación de medicamentos. En este rubro ocurren tres problemáticas. En primer lugar, existe una laguna regulatoria que es aprovechada por los productores de medicamentos. Hasta la fecha, no existe un límite de medicamentos por indicación de uso, lo cual abre una puerta de oportunidad a los fabricantes de medicamentos con indicaciones generales y más aún, los que tienen indicaciones específicas. De esta forma los fabricantes de medicamentos identifican, amplifican o justifican la presencia de ese medicamento aun cuando no sea una necesidad real o la necesidad ya se encuentre cubierta. Esto se observó más

frecuentemente en las indicaciones de antidiabéticos con casos como el del medicamento aprobado para "*pacientes con ganancia de peso que causa problemas, cuando las tiazolidinedionas están contraindicadas o si el paciente tiene baja respuesta o intolerancia a este tipo de medicamentos en el pasado o en pacientes que actualmente están estables con metformina + vidagliptina pero prefieren la combinación a dosis fijas*".<sup>(57)</sup> Desafortunadamente, este caso no fue el único. En segundo lugar, el reglamento se basa en fundamentos teóricos correctos, pero inadecuados para el CBM. De acuerdo con el mismo RICBCISS se debe promover la presencia de *insumos con características equivalentes*.<sup>(59)</sup> Es probable que ello obedezca a la idea teórica de que un incremento en el número de opciones terapéuticas disminuye los costos al tener más ofertantes. Esto ha contribuido en buena medida el crecimiento sinfín de los medicamentos dentro del CBM. Desafortunadamente, la evidencia empírica demuestra que, en países con oligopolios como en México, la elasticidad de los precios es casi inexistente.<sup>(81)</sup> En tercer lugar, existe una implementación irracional del CBM al interior de las diferentes instituciones públicas de salud. De acuerdo con el RICBCISS los representantes de 7 principales instituciones públicas de salud evalúan y seleccionan los insumos que debe contener el CBM. Antes del año 2011, el proceso de inclusión se daba por mayoría de votos y todos los votos tenían el mismo peso. Debido a que el

mismo reglamento señala que todas las instituciones del sector público deben utilizar los medicamentos del CBM, pero no las obliga a utilizar todos los medicamentos aprobados, durante años cada institución elaboraba su propio CBM a partir del formulario nacional. Esto dio pie a diferentes cuadros básicos. Así pues, cuando se sometía a evaluación un nuevo insumo si cuatro instituciones no lo tenían, pero consideraban que lo necesitaban en su formulario institucional, lo aprobaban aun cuando existieran otras alternativas del mismo grupo terapéuticos. De tal forma que, en buena medida, la acumulación de medicamentos de bajo valor terapéutico se dio durante muchos años por este motivo. A partir del 2011 el proceso de aprobación de los nuevos medicamentos sufrió modificaciones que han disminuido el número y tipo de insumos incluidos. Dos de ellas son: el cambio en el proceso de actualización (ahora se aprueban los medicamentos por consenso de los 7 miembros) y la solicitud desde el 2003 de presentar estudios de farmacoeconomía (estudios de costo-efectividad, costo-beneficio, costo-utilidad y costo-minimización) para la inclusión de medicamentos. Con ello, se esperaba que la inclusión de medicamentos fuera más racional. Sin embargo, el proceso aún es imperfecto ya que, en el 2013, se aprobó el medicamento antidiabético al que hacíamos referencia previamente. Es de llamar la atención que este medicamento con una indicación de uso tan específica haya sido aprobado en



un grupo terapéutico que contaba ya con más de 20 medicamentos.

Dos causas adicionales (no estructurales) que ayudan a explicar el crecimiento constante, ininterrumpido y concentrado de los medicamentos de bajo valor terapéutico en las mismas indicaciones de uso son las características de la enfermedad o padecimiento en la que se aprueban los medicamentos. Esto ocurre por: i) la alta incidencia y prevalencia de los padecimientos (diabetes, artritis reumatoide, hipertensión, cáncer de mama) que genera un espacio atractivo para los fabricantes de medicamentos en enfermedades que generalmente son financiadas por un tercer pagador o que pueden ser accesibles para algunos pacientes (en especial dentro de los medicamentos con indicaciones generales) y ii) las características de la enfermedad en los que en la complejidad del padecimiento, cronicidad y desarrollo de medicamentos personalizados hace justificable casi cualquier indicación con su respectivo medicamento (tal y como ocurre con múltiples medicamentos oncológicos e inmunomoduladores).

### **Consecuencias de la oferta irracional de medicamentos**

El crecimiento sinfín de nuevos medicamentos aprobados y su concentración en las mismas indicaciones de uso se asocia con importantes consecuencias negativas tanto a nivel individual como del propio sistema de salud. Contrariamente a lo que suele pensarse, la sobreoferta de medicamentos no se asocia a mejores resultados de

salud. En el plano individual, deben considerarse los efectos que tiene sobre el médico prescriptor: un exceso de medicamentos incrementa las probabilidades de cometer un error durante la selección o prescripción de los medicamentos. Tómese como ejemplo un médico que egresa de la carrera hace 18 años. En este caso, el médico en cuestión tendría que haber aprendido (potencialmente) las características de 357 nuevos medicamentos. Dado que estos fármacos no los estudió durante su periodo universitario, el aprendizaje lo podría hacer de manera individual o a través de un programa de educación médica continua. Desafortunadamente, los sistemas de salud rara vez ofrecen este tipo de recursos con información no sesgada para aprender la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y toxicidad de los nuevos medicamentos. Con ello, se pierde una oportunidad importante para mejorar el URM y se deja el tema de la actualización, bien a voluntades individuales o, sobre todo, a las empresas productoras del medicamento. Por lo que respecta a los sistemas de salud, la sobreoferta se asocia con un uso irracional de los medicamentos y un incremento innecesario del gasto en medicamentos.<sup>(1-3, 9,11,34)</sup> En buena medida esto ocurre por los medicamentos *me-too* y los medicamentos NA.

### **Medicamentos oncológicos**

La Fase III del análisis presentado en esta Memoria se dedica a los medicamentos oncológicos y la evolución del gasto que originan en

México. Se describe el estudio con detalle en el Anexo I; se discuten aquí los principales hallazgos.

Las neoplasias son problemas de salud de importancia social y económica crecientes. De acuerdo con las proyecciones internacionales, en las próximas décadas el número de casos nuevos, muertes y costos asociados a su atención continuarán a la alza.<sup>(39,42,43)</sup>

El estudio realizado en la Fase I mostró que entre los medicamentos oncológicos, la cobertura mínima de medicamentos es racional; no así su sobreoferta, ya que existían 4,2 fármacos por cada uno recomendado por la OMS. También cabe decir, que posiblemente algunas neoplasias entrarían en el 15% de padecimientos que quedan fuera del LME de la OMS.

Realizando el mismo ejercicio que se hizo previamente con la oferta de medicamentos general del CBM de 2010, puede afirmarse que, en el mejor escenario posible (donde el CBM contiene los 23 medicamentos O&I recomendados por el LME y 45 medicamentos con algún terapéutico adicional), el 70% de los medicamentos contenidos en el formulario nacional son racionales (n = 68/95).

Es importante señalar que, en el análisis de construcción del CBM, el fenómeno de concentración de medicamentos en las mismas indicaciones se repite entre los oncológicos igual como sucede con el resto de medicamentos; incluso, se intensifica. En la Fase II se observó que 3 de las indicaciones de uso *Top-10* correspondían a problemas oncológicos. En 1996, las indicaciones cáncer de mama, cáncer de

pulmón y linfoma de Hodgkin incluían, en su conjunto, el 4,7% de todos los medicamentos del formulario (n = 32/681). En 2013, estas indicaciones incluían 28 medicamentos nuevos (un crecimiento porcentual del 87,5%); ese mismo año, ya representaban el 7,4% de todos los medicamentos incluidos en el CBM (60/811).

Tras analizarse la dinámica de incorporación de medicamentos e indicaciones en el CBM, se identificó que ocurre, principalmente, a expensas de medicamentos con indicaciones de uso específicas, en ocasiones poco racionales desde el punto de vista tanto médico como del sistema de salud. Se observó que bastante más de una cuarta parte de los medicamentos analizados en las indicaciones *Top-10* no existe concordancia entre las recomendaciones de las GPC y lo que se oferta en el CBM.

Todas estas situaciones pueden condicionar un uso irracional de los medicamentos; sin embargo, aun existiendo una sobreoferta e indicaciones irracionales, cabe la posibilidad de que tanto el médico prescriptor como la institución tengan mecanismos para favorecer la selección y utilización de los fármacos adecuados y se desestimen los medicamentos menos recomendados.

Todo lo anterior conduce a la pregunta: "¿En qué medicamentos se gasta el presupuesto?" y el consiguiente: "¿Qué impacto tiene el consumo de medicamentos oncológicos sobre el gasto total en medicamentos y cómo ha evolucionado?". Para tratar de encontrar las respuestas, se planteó estudio de la Fase III.

En resumen, los principales resultados de la Fase III:

- i) en un contexto de austeridad financiera y crecimiento en el número de la población afiliada al IMSS, se produjo una férrea competencia por los limitados recursos económicos, en donde, los ME incrementaron y concentraron el gasto a expensas de consumir los recursos económicos del resto de medicamentos;
- ii) el mayor financiamiento de O&I se reflejó en una mayor cobertura de medicamentos de este grupo, en especial, en los medicamentos más económicos y mejor conocidos;
- iii) las diferencias de costo por día de tratamiento entre los ME y MNE se incrementó cada año dependiendo de la aparición y precio de un número limitado de medicamentos, y
- iv) el beneficio terapéutico de algunos de los nuevos medicamentos oncológicos es limitado, y controlar el consumo de estos últimos, podría representar un ahorro visible en el gasto.

### **La competencia por los recursos en los medicamentos de especialidad**

En las últimas décadas múltiples estudios se han centrado en el impacto financiero y de cobertura de los medicamentos O&I. Los temas a discusión son su elevado precio, el crecimiento anual por encima del precio promedio de otros medicamentos, su limitado valor terapéutico en diversos casos y la concentración de beneficios en un número pequeño de pacientes.<sup>(47,49,52,53,55)</sup> La expresión de estas condiciones

supone consecuencias negativas para las instituciones proveedoras de los medicamentos y los pacientes o sus familiares, en los sistemas de salud que no cubren los tratamientos.

Los resultados del estudio muestran que, en un contexto de austeridad en el gasto y crecimiento de la demanda de personas, ocurrió una notable distribución de los recursos financieros. Los medicamentos O&I, pero en particular los ME, parecen un grupo privilegiado y protegido dentro del CBM; en sólo 6 años, el gasto en ME creció 69 millones \$US. Esta cantidad procede de los recortes de 51 millones \$UD en el gasto en medicamentos n-O&I , de 10 millones \$US en MNE, así como 8 millones \$US de incremento en el presupuesto de 2012. Es importante resaltar que, durante los dos recortes de presupuesto detectados en 2009 y 2012, los ME tuvieron recortes 4 a 5 veces menores en comparación al resto de grupos analizados.

### **Las causas del aumento y concentración del gasto en ME**

Existen diferentes razones técnicas y/o comerciales que explican el aumento del gasto en los ME. Dentro de las primeras se encuentra la posibilidad de contar, cada día más, con mayor número de medicamentos personalizados, mayor financiamiento en los sistemas de salud para las enfermedades en las que se usan estos fármacos y los fenómenos como la transición epidemiológica - demográfica.<sup>(42,43,60)</sup>

Dentro del segundo grupo, se encuentran las presiones y estrategias comerciales de la IF que encuentran o generan espacios

para incluir sus medicamentos.<sup>(22-24)</sup> En base a los resultados previos, se observa que todos los factores enunciados pueden estar participando en México. Sirva recordar el aumento en el número de indicaciones específicas, el mayor presupuesto destinado en O&I, el envejecimiento de la población mexicana y la inclusión de indicaciones no racionales.

Existen tres razones no enunciadas previamente que pueden incrementar y concentrar el gasto en los ME. Son: las características de cronicidad de la enfermedad y su tratamiento, los beneficios en salud que se alcanzan con este tipo de fármacos, y el efecto protector que tiene la *torre de control* en el gasto. Las dos primeras causas son más evidentes en los medicamentos TNF- $\alpha$  e iTQ que, una vez administrados, no pueden suspenderse hasta que el paciente presente resistencia al tratamiento, progrese la enfermedad o fallezca.<sup>(54,82)</sup> Así pues, en el caso de los TNF- $\alpha$  el tipo de padecimiento indolente y crónico mantiene al paciente en tratamiento, mientras que el efecto benéfico de los iTQ aumentan el tiempo de vida de los pacientes; todo ello ocasiona un efecto acumulativo pues a los pacientes ya tratados se les suman los nuevos pacientes. La tercera causa podría encontrarse en el mismo sistema de monitoreo y control de estos medicamentos; con la finalidad de controlar el gasto institucional, el IMSS creó el programa de torre de control. En la actualidad, este programa ha logrado algunos resultados positivos, como el ahorro del 70 al 80% del presupuesto total anual al controlar el gasto de menos de 30 medicamentos (8 de ellos ME).<sup>(83)</sup> Este logro también significa que los

medicamentos y pacientes en tratamiento están más monitoreados, de modo que aumenta la adherencia terapéutica pero, al mismo tiempo, se mantiene el presupuesto para estos productos. Este efecto protector contribuiría al incremento progresivo en el gasto en los ME en los pacientes que logran una aprobación del medicamento para su enfermedad.

Al inicio del estudio la diferencia de gasto por día de tratamiento en los ME era 5,6 veces mayor al de los MNE; al final del estudio, era casi 10 veces superior. Si se observa el crecimiento en cobertura, ambos grupos crecieron de manera similar. Por lo tanto, si la brecha se incrementó, obedeció más al aumento en el gasto y en el número de medicamentos. Es importante señalar que la participación de los ME en el presupuesto es mayor que por ejemplo en los EUA.<sup>(84)</sup> Esto hace pensar si en sistemas en desarrollo, el impacto de incorporar estos fármacos sin un financiamiento adecuado puede tener un impacto negativo mayor.

Los nuevos ME muestran cambios muy importantes en periodos muy breves de tiempo (p. ej. crecimientos por arriba del 500% de un año a otro). Esto implica retos importantes no solo en el control de gasto, sino en el manejo médico e institucional de estos medicamentos. Debe recordarse que ciertos ME aportan valor terapéutico, pero también presentan mayores riesgos y/o requieren planes de manejo adicional con el paciente (p.ej., farmacovigilancia intensiva) o con la institución (p. ej., controles de preparación y mantenimiento especiales, mecanismos administrativos).<sup>(85)</sup> Entre los riesgos, no debe olvidarse



que en los últimos 10 años diferentes medicamentos que prometían ser un parteagüas terapéutico, fueron objeto de alertas de farmacovigilancia sobre efectos no evaluados previamente, o tuvieron que salir del mercado de manera abrupta. Estas experiencias se deberían recordar y utilizar para fines educativos (p.ej., las experiencias vividas con dabigatrán y los problemas de anticoagulación, bevacizumab en cáncer de mama, rofecoxib en enfermedades osteoarticulares o rosiglitazona en diabetes mellitus).<sup>(28-33)</sup>

### **Limitaciones del estudio**

La evaluación realizada ha buscado en todo momento generar información de valor a través de una metodología pragmática y sencilla. La idea fundamental es que pueda ser replicada en otros contextos con situaciones similares a las de CBM y el IMSS, en donde se carezca de información sobre estos temas. Como toda investigación los resultados tendrán interpretarse tomando en cuenta las limitaciones de contexto, metodología y fuentes de información de las que se sirvió el estudio. A continuación se señalan las más importantes para contextualizar la validez de los resultados.

El estudio desarrollado representa la realidad de un país emergente que cuenta con un sistema de salud con sólo 70 años de existencia y fragmentado.<sup>(56-58)</sup> Esto se refleja en sus actividades implementadas para promover el URM; por ejemplo, si bien el CBM existe desde 1977, éste solo funcionaba en una de las instituciones. Es hasta 1984 que realmente se conforma un formulario nacional y solo en

el presente siglo que se hace obligatorio para todas las instituciones del sector público. La máxima expresión de esto es que la política de medicamentos existe, por escrito, desde hace solo 10 años. Por tanto el mercado de medicamentos se ha desarrollado entre todas estas tortuosidades. Por ello, el análisis de la oferta, gasto y consumo de medicamentos podría ser representativo de sitios similares como otros países de Latinoamérica, pero no de otros países del mundo como los países con sistemas de salud menos heterogéneos y con mejores políticas de control del URM.

Para cumplir con los objetivos de la investigación se implementaron diferentes metodologías y se generaron o adecuaron definiciones ya existentes. Por ello, los datos podrían estar subestimados, sobreestimados o incluso ser erróneos, por lo que abordaremos las limitaciones más importantes:

En la Fase I, para evaluar la cobertura de necesidades y la racionalidad de la oferta de medicamentos se utilizó el LME y las evaluaciones de medicamentos publicadas en los últimos 30 años (hasta el 2011) de la revista *Prescrire*.<sup>(5,14)</sup> Ambas fuentes de información son reconocidas como recomendaciones de alta calidad metodológica, no sesgadas por conflictos de intereses y actualizadas por lo que se consideran estándares de calidad mundiales. A pesar de esto, también han recibido críticas. El LME ha recibido críticas como la de ser muy limitado y no incluir los medicamentos más recientes (y caros).<sup>(2)</sup> No obstante, es reconocido por su aporte metodológico para evaluar racionalmente a todos los medicamentos y asegurar un mínimo

de medicamentos seguros, efectivos y costo-efectivos en todos los países. Así pues, sigue siendo un buen parámetro para establecer la base de todo formulario aunque no para marcar el techo de las necesidades. Para nuestra investigación utilizamos como punto de corte las categorías de NN, y PU. A partir de ellas, se determinó qué medicamentos tenían un valor terapéutico añadido y cuáles no. Con el objetivo de no ser tan restrictivos, se incluyeron todos los medicamentos que tenían alguna utilidad (por mínima que fuera) dentro del grupo clasificado con valor terapéutico añadido. A través de esta decisión, se esperaba captar el máximo de fármacos que debería proveerse en el formulario nacional. Un análisis más restrictivo en el que este tipo de productos fuera considerado sin valor terapéutico añadido disminuiría de 136 a 45 el número de medicamentos que aportan valor a la atención de los pacientes. En este escenario, el CBM contaría con 321 medicamentos (sin incluir los medicamentos no cubiertos) y se obtendrían beneficios como mayor control de su uso y gasto. En contraparte, hay que considerar que la evaluación de medicamento NN o incluso, *me-too*, es una definición contextualizada ya que depende del tipo de medicamentos ya existentes en un mercado dado. Debido a que se utilizó el LME como nuestra de referencia base, la probabilidad de haber excluido un medicamento importante, parece remota. Con respecto a las valoraciones de *Prescrire*, estas fueron un referente adecuado, ya que permitió evaluar el 71,3% de los medicamentos no referentes. En el 28,7% restante no se contaba con la información necesaria. Sin embargo, dado que la

mayoría de estos insumos son medicamentos viejos o combinaciones a dosis fijas no consideramos que sean mejores que los del LME o que si fueron evaluados. Por lo cual, no cambiaría nuestra evaluación de la baja racionalidad de la sobreoferta de medicamentos. Utilizar las valoraciones de *Prescrire* podría haber sido una limitante de nuestro estudio pues las evaluaciones están hechas para el mercado francés, no el mexicano. Sin embargo, cuando se diseñó el estudio, teníamos como objetivo principal utilizar las herramientas disponibles para hacer una aproximación inicial. Afortunadamente, la alta frecuencia de medicamentos concordantes entre ambos mercados permitió ampliar la muestra de medicamentos evaluados y así incrementar la confiabilidad en las conclusiones.

En la Fase II se utilizaron nuevamente dos herramientas: el CIE-10 (para definir las indicaciones generales y específicas) y las GPC (para evaluar la concordancia de recomendaciones institucionales para mejorar el URM). En el caso de la CIE-10, se utilizó por ser la herramienta más importante, estandarizada a nivel mundial para clasificar la morbilidad y motivos de asistencia sanitaria en el mundo. Esta clasificación no es perfecta ya que no tiene un eje de clasificación definido, en unos capítulos el eje es etiológico (p.ej. anticoagulantes) y en otros es anatómico (p.ej. en las neoplasias) lo que ocasiona heterogeneidad en sus clasificaciones.<sup>(86)</sup> Otra de sus limitantes es que la última versión data desde 1994. Esto para los fines de la investigación es importante, pues se esperaba captar la mayoría de las indicaciones específicas para saber cómo es que los nuevos

medicamentos se han ido incorporando al CBM. Sin embargo, la CIE-10 sigue siendo la clasificación con mayor consenso desde hace 20 años para tipificar las enfermedades. Por este motivo la utilizamos. Debido a que la clasificación no sigue un mismo criterio para clasificar diferentes grupos de condiciones de salud decidimos hacer un análisis menos pero igual de estandarizado para todas las indicaciones. Así pues definimos que una indicación sería general si se encontraba en alguno de los códigos de la CIE y específica si no se encontraba. Esta decisión tendió a subestimar la frecuencia de las indicaciones específicas y sobre estimar las indicaciones generales ya que dentro de las entradas generales existían algunas indicaciones específicas que, en otras circunstancias, podrían haber sido consideradas como tales. De forma que es muy probable que la incorporación y crecimiento de las indicaciones específicas sea mayor a lo calculado en este estudio. Con respecto a las GPC, estos son instrumentos muy criticados en el mundo y poco utilizados. Algunos de los problemas que presentan son la falta de recomendaciones adecuadas al contexto en el que se aplican, su falta de difusión, la presencia de recomendaciones no factibles y la presencia de sesgos comerciales. La agencia evaluadora de tecnología en México ha trabajado arduamente con representantes de las 7 instituciones públicas del sector de salud y hasta enero del 2015 existían 710 GPC elaboradas. El proceso ha recuperado las prácticas institucionales y las ha incorporado a las recomendaciones que se han obtenido siguiendo la metodología de la agencia de evaluación de tecnología Inglesa. De tal manera que por un

lado parece que son productos actualizados, basado en la evidencia más reciente. Sin embargo, no podemos descartar que las guías presenten problemas, por ejemplo, tener recomendaciones no racionales (p.ej. por la influencia directa de la IF o indirecta a través de la opinión de un actor clave en el proceso de estructurar las recomendaciones de las GPC). Aún con estas salvedades para los fines del estudio nos pareció pertinente aprovechar la oportunidad de evaluar dos esfuerzos institucionales por mejorar el URM. De acuerdo con los resultados 1 de cada 4 medicamentos está en el CBM pero las Guías no lo recomiendan. En el estudio de concordancia no se pudo evaluar el 6,6% de todos los medicamentos top 10 ya que no existían (y a la fecha no existen) GPC para atender al linfoma de Hodgkin. Si bien el no evaluar 14 medicamentos podría afectar los resultados pensamos que, en el mejor escenario (todos los medicamentos están en ambos instrumentos), la falta de concordancia general sería del 21,6%. Una cifra aún considerable para dos instrumentos tan importantes. Sin embargo, considerando que son medicamentos oncológicos y que este fue un grupo con un alto porcentaje de discordancias (66,6% en cáncer de pulmón y 32,3% en cáncer de mama) pensaríamos en un escenario de menor concordancia de la calculada entre el CBM y las GPC.

## Recomendaciones

Lograr un uso racional de los medicamentos es una tarea compleja. En ella participan múltiples determinantes e intereses. La coexistencia de dos problemas en la oferta, escasos de insumos valiosos y exceso de medicamentos de bajo valor, es reflejo de las complejas fuerzas que modifican la conformación del CBM y determinan su utilización. En relación con el formulario mexicano, se vislumbran dos acciones posibles: cumplir las necesidades no satisfechas en el tema de medicamentos incluyendo los fármacos faltantes (que además forma parte de convenios supranacionales con la OMS) y, al mismo tiempo, excluir aquellos que representan una relación de riesgo-beneficio desfavorable (los medicamentos NA identificados). Idealmente, siguiendo el espíritu del LME, los medicamentos clasificados como substitutos, deberían cambiarse por los medicamentos esenciales originales, pues su costo es menor y su experiencia de uso es mayor.<sup>(9,87-89)</sup>

Asimismo, se identificaron fallos estructurales importantes; algunos apuntan a la falta de normativas adecuadas para los tiempos actuales y la indefinición de conceptos. Pensamos que estos vacíos deberán de corregirse. De acuerdo con la OMS, fomentar el URM también significa restringir el uso o acceso a ciertos medicamentos. En el caso del marco normativo, no existe un número máximo de medicamentos por indicación, ni un principio que guíe esta decisión

(¿medicamento por enfermedad?, ¿por indicación?, ¿por mecanismo de acción?). Este asunto debería discutirse y comenzarse a definir para aclarar términos como "indicación de uso" o a partir de qué punto se considera un exceso de medicamentos.

El análisis del gasto mostró la concentración de recursos en un grupo particular y mostró los efectos negativos en otros grupos cuando el financiamiento se estanca. Paradójicamente mientras en otros sistemas de salud se pugna por mayor financiamiento, en México se contiene. Si bien en México la proporción de gasto en medicamentos comparado con el gasto en otras áreas es de los más altos de la OCDE, el gasto bruto total es bajo. Mientras se gastan 55 \$US *per capita*, la media de los países de la OCDE es de 414 \$US.<sup>(50)</sup> Por tanto, se recomienda incrementar el gasto, pero sólo en los medicamentos con algún valor terapéutico.

Los padecimientos oncológicos constituyen la segunda causa de muerte en el mundo. Los estilos de vida no saludables, la exposición a más factores de riesgo y la ineficiencia en el acceso y tratamiento de los sistemas de salud permiten entender su crecimiento sostenido.<sup>(39)</sup> Ante este escenario, los medicamentos seguirán teniendo un papel central en la respuesta social a este conjunto de padecimientos. Los datos de desarrollo de moléculas de las principales compañías farmacéuticas muestran que antes de terminar esta década el número de medicamentos nuevos en el mercado crecerá. Una de las áreas terapéuticas con mayor crecimiento son los oncológicos.<sup>(18,19,21)</sup> Hasta la fecha, la actuación de las autoridades sanitarias que estructuran el



CBM ha sido pasiva y reactiva al URM. La recomendación es que se mejore el funcionamiento de este organismo, no solo actualizando el CBM y coordinándose con la acciones de CENETEC al momento de hacer o modificar la GCL, sino además buscando activamente, fuera de México, los medicamentos realmente innovadores que permitan mejorar los resultados en salud de la población. Además, es necesario desarrollar mejores métodos para evaluar estos medicamentos complejos.

Finalmente, el uso apropiado de los medicamentos es un signo de la calidad de la atención en el sistema de salud, es una manera de mejorar el bienestar de las personas y limitar los eventos adversos o evitarlos. El uso apropiado depende de múltiples y complejos factores que afectan en toda la cadena de utilización del medicamento. Una revisión crítica e independiente de las medicinas que se ofertan y consumen en México, así como de sus indicaciones de uso, conjuntamente con otros mecanismos que favorecen el URM como las GPC pueden ayudar a conformar un mercado de medicamentos más saludable.

## **CONCLUSIONES**

1. La oferta del cuadro básico de medicamentos en México es doblemente irracional, ya que carece del 14% de medicamentos esenciales para atender los problemas de salud prevalentes de la población, mientras que un 47% de los medicamentos incluidos en él corresponden a grupos terapéuticos ya cubiertos por otras alternativas o están indicados en los mismos problemas de salud que otros.
2. Paradójicamente, los medicamentos faltantes en el cuadro básico de México son asequibles o fácilmente sustituibles, mientras que los medicamentos en sobreoferta (especialmente los nuevos medicamentos oncológicos de alto costo) exponen a riesgos financieros y de salud tanto a la población como a las instituciones.
3. En el cuadro básico de medicamentos de 2013, más de una cuarta parte de los fármacos incluidos estaban indicados para tratar sólo diez problemas de salud, entre los que destaca cáncer de mama, cáncer broncopulmonar, linfoma de Hodgkin y artritis reumatoide.
4. Más de una cuarta parte de los medicamentos para tratar las diez indicaciones de uso con mayor oferta incluidos en el cuadro básico de México, no figuran en la última versión de las guías de práctica clínica actualizadas por el propio sistema de salud del país.
5. Existe un crecimiento constante e ininterrumpido de la oferta de medicamentos incluida en el cuadro básico de México, que se

puede explicar tanto por presiones externas de los fabricantes de medicamentos como por fallos estructurales en el proceso de actualización de medicamentos que realiza la máxima autoridad sanitaria de México.

6. En entornos de austeridad financiera, recortes presupuestarios y mecanismos de control de costos, los diferentes grupos de medicamentos compiten por los limitados recursos. El análisis de la evolución del formulario de medicamentos mexicano ha permitido observar que esto condiciona situaciones de inequidad en las que: (1) los medicamentos que aseguran su financiamiento, protegen las necesidades de un pequeño grupo de pacientes mientras que, (2) los medicamentos que pierden el financiamiento desprotegen las necesidades de un enorme grupo de pacientes. Todo esto condiciona la falta de acceso universal a los medicamentos y con ello, el derecho a la salud.
7. Los estudios de utilización de medicamentos son herramientas de análisis poco utilizados en México. Esta situación es en parte comprensible por la falta de recursos humanos capacitados en el área y las limitantes para acceder a información completa y confiable de insumos tan sensibles como es el gasto y distribución de los medicamentos. Sin embargo, resultan ser herramientas prácticas y útiles que permiten identificar puntos sobre los que incidir para mejorar cómo se utilizan los medicamentos y se gestionan los recursos públicos.

8. Los problemas derivados de un uso irracional de los medicamentos tanto en México como en países similares, no son recientes. En contraste, la implementación de soluciones, si lo es. De acuerdo con los resultados de crecimiento de la oferta y gasto en los medicamentos sobre todo oncológicos, y ante la necesidad de actuar de forma expedita, se requiere aplicar nuevos y mejores métodos para lograr cambios de actitud sobre la visión que se tiene de los medicamentos, de su papel en la salud de las personas y de su gestión pública.

## **REFERENCIAS**

1. World Health Organization. The selection and use of essential medicines. Report of the WHO expert committee. Geneva: WHO; 2007.
2. Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 Years of WHO essential medicines list: progress and challenges. *Lancet*. 2003;361(9370):1723–1729.
3. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Ginebra: OMS; 2002.
4. Li Y, Ying C, Sufang G, Brant P, Bin L, Hipgrave D. Evaluation, in three provinces, of the introduction and impact of China's National Essential Medicines Scheme. *Bull World Health Organ*. 2013;91(3):184–194.
5. World Health Organization. WHO Model List Essential Medicines. [Acceso 21 de Marzo 2012] Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
6. Hoyle M. Historical lifetimes of drugs in England: application to value of information and cost-effectiveness analyses. *Value Health*. 2010;13(8):885–892.
7. Asma M, Kowalski S. A comparative analysis of the Libyan national essential medicines list and the WHO model list of essential medicines. *Libyan J Med*. 2010;5: 5403.
8. Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, Evans RG, Barer ML, Caetano PA, Black CD. “Breakthrough” drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ*. 2005;331(7520):815-816.
9. Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Guadarrama-Atrizco MD, Rubio-Poo C, Wertheimer AI. Consumption and costs of antihypertensive drugs in Mexico: are diuretic agents a standing technological trajectory? *Res Social Adm Pharm*. 2006;2(1):22–37.
10. Gaubert S, Vié M, Damase-Michel C, Pathak A, Montastruc JL. Dextropropoxyphene withdrawal from French university hospital; impact on analgesic drug consumption. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;23(2):247–252.
11. Vidotti CC, de Castro LL, Calil SS. New drugs in Brazil: Do they meet Brazilian public health needs? *Rev Panam Salud Publica*. 2008;24(1):36–45.
12. Van Allen E, Miyake T, Gunn N, Behler C, Kohlwes J. Off-label use of rituximab in multiplayer insurance system. *J Oncol Pract*. 2011;7(2):76-79.
13. Fugh-Berman A, Melnick D. Off-label promotion, on-target sales. *PLoS Med*. 2008;5(10):e210.
14. Anonymous. A look back at 2009; one step forward, twosteps back. *Prescrire Int*. 2010;106:89–94.
15. Rodríguez Escolar C, Fidalgo García ML. Impacto de las novedades terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma en atención primaria de Madrid, entre 1996 y 2005. *Gac San*. 2008;22(2):105–114.
16. Zapata JG, Bernal S, Castillo J, Garzón K. Hacia una política integral de medicamentos biotecnológicos en Colombia. Medellín: Cuadernos Fedesarrollo; 2012.
17. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Drug discovery development: Understanding the R&D process. Washington, DC: PhPRMA; 2014.
18. Eye of pharma. Reporte market Access México 2014. *Estrategias para demostrar el valor añadido de nuevas tecnologías farmacéuticas a las autoridades mexicanas*. [www.eyeforpharma.com/MAMexico-report/](http://www.eyeforpharma.com/MAMexico-report/) (ultimo acceso 16 de septiembre del 2014)
19. IMS. The Global Use of Medicines: Outlook through 2016. Parsippany, NJ: IMS; 2016.
20. Price Waterhouse Coopers. From Vision to Decision. Pharma 2020. New York: PWC; 2012.

21. Decision resources Group. Market Access tracker- México. México: Decision resources Group; 2013.
22. Brody H, Light DW. The inverse benefit law: how drug marketing undermines patient safety and public health. *Am J Public Health*. 2011;101(3):399–404.
23. Al-Areefi MA, Hassali MA, Mohamed Ibrahim MI. The role of pharmaceutical marketing and other factors in prescribing decisions: the Yemeni experience. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(6):981–988.
24. Sufrin C, Ross J. Pharmaceutical Industry Marketing: understanding its impact on women's health. *Obstet Gynecol Surv*. 2008;63(9):585–596.
25. FDA. Novel drugs summary. New Jersey: NEJM; 2013.
26. Durán-García E, Santos-Rams B, Puigventos-Latorre F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(3):475–483.
27. Alfaro-Lara ER, Galván-Banqueri M, Prado-Mel E, Santos-Ramos B, Varela-Aguilar JM, Torrelló-Iserte J, Castellano Zurera MM, Bautista Paloma FJ. Analysis of the selection process for new drugs in a tertiary hospital 2004–2007. *Farm Hosp*. 2010;34(2):76–84.
28. FDA. FDA Drug safety communication: Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) should not be used in patients with mechanical prosthetic heart valves. Maryland: FDA; 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm> (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
29. D'Agostino RB. Changing end points in breast-cancer drug approval – the Avastin story. *NEJM*. 2011;365(2):e2.
30. FDA. FDA Commissioner announces Avastin decision. Maryland: FDA; 2011. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm280536.htm> (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
31. FDA. Vioxx (Rofecoxib) Sep 2004. Maryland: FDA; 2004. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166532.htm> (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
32. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *NEJM*. 2007;356(24):2457–2471.
33. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market. 2011. London: EMA; 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/09/WC500096996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf) (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
34. Organización Mundial de la Salud. ¿Cómo se protege el interés público? En: Informe sobre la salud en el mundo 2000: Mejorar el desempeño de los sistemas de salud. Ginebra: OMS; 2000. p.135-162.
35. Carthey J, Walker S, Deelchand V, Vincent C, Griffiths WH. Breaking the rules. *BMJ*. 2011;343:d5283
36. Hostenkamp G, Lichtenberg F. The impact of recent chemotherapy innovation on longevity of myeloma patients: US and international evidence. *Soc Sci Med*. 2015;130:162-171.
37. Lichtenberg F, Tatar M, Caliskan Z. The effect of pharmaceutical innovation on longevity, hospitalization and medical expenditure in Turkey, 1999-2010. *Health Policy*. 2014;117(3):361-373.



38. Roebuck, M.C, Liberman JN, Gemmill-Toyoma M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and cost despite increased drug spending. *Health Affairs*. 2011;30(1):91-99.
39. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–2128.
40. Framer P, Frenk J, Knaul F, Shulman L, Alleyne G, Armstrong L, Atun R. Expansion of cancer and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet* 2012;376(9747):1186-1193.
41. Chalkidou K, Marquez P, Dhilon P, Teerawattananon Y, Anothaisintawee T, Grabois CA, et al. Evidence-informed frameworks for cost-effective cancer care and prevention in low, middle, and high-income countries. *Lancet Oncol*. 2014;1470-2045:70547-3.
42. Hanahan D. Rethinking the war of cancer. *Lancet*. 2014;383(9616):558-563.
43. DeVita V, Rosenberg S. Two hundred years of cancer research. *NEJM*. 2012;366(23):2207-2213.
44. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Sao Paulo Med*. 2010;128(5):309-310.
45. Fleck LM. Just caring: assessing the ethical and economic costs of personalized medicine. *Urol Oncol*. 2014;32(2):202-206.
46. Plenge R, Bridges SL. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: Miles to go before we sleep. *Arthritis Rheumatism*. 2011;63(3):590-593.
47. Lotvin A, Shrank W, Singh S, Falt B, Troyen A. Traditional and novel tool can address rising spending on these costly drugs. *Health Affairs*. 2014;33(10):1736-1744.
48. Trish E, Joyce G, Goldman D. Speciality drug expending trends among medicare and medicare advantage enrollees, 2007-2011. *Health Aff (Milwood)*. 2014;33(11):2018-2024.
49. Chambers J, Thorat T, Pyo J, Chenoweth M, Peter J. Despite High cost, speciality drugs may offer value for money comparable to that of traditional drugs. *Health Affairs (Milwood)*. 2014;10:1751-1760.
50. OECD Health statistics 2014 Health profile. Expenditure trends. <http://www.oecd.org/health/health-systems/oecd-health-statistics-2014-frequently-requested-data.htm> (ultimo acceso 5 de marzo del 2014) [26.08.2014]
51. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronicmyeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-4442.
52. Hirsch B, Balu S, Schulman K. The impact of specialty pharmaceuticals as drivers of health care cost. *Health Affairs (Milwood)*. 2014;33(10):1714-1720.
53. Robinson J, Howell S. Specialty pharmaceuticals: policy initiatives to improve assessment, pricing, prescription, and use. *Health Affairs (Milwood)*. 2014;33(10):1745-1750.
54. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México: CSG; 2012.
55. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics- The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1225-1236.
56. Juan M. Hacia un sistema nacional de salud. *Cir Cir*. 2014;82:98-108.

57. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. México: CSG; 2010.
58. Secretaría de Salubridad y Asistencia. Cuadro Básico de Medicamentos. Diario Oficial de la Federación 1996–2013. México: DOF; 2015. [http://dof.gob.mx/nota\\_to\\_imagen\\_fs.php?codnota=4664105&fecha=02/12/1977&cod\\_diario=200898](http://dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=4664105&fecha=02/12/1977&cod_diario=200898) (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
59. Consejo de Salubridad General. Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. México. México: CSG; 2011. [http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\\_basico/Reglamento\\_CI\\_CByCISS\\_05092011.pdf](http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/Reglamento_CI_CByCISS_05092011.pdf) (ultimo acceso 5 de marzo del 2014)
60. Instituto Mexicano del Seguro Social. Memoria estadística 2013. México: IMSS; 2013.
61. Ministerio de salud de Nicaragua. Estudios de utilización de medicamentos. Manual práctico. Managua: MinSal; 2003.
62. Wirtz V, Reich M, Leyva Flores R, Dreser A. Medicines in Mexico, 1990–2004: systematic review of research on access and use. *Salud Publica Mex.* 2008; 50(S4): S470–S479.
63. Murayama-Rendón C. Adquisición de medicamentos en el seguro popular: ineficiencia e inequidad. *Gac Med Mex.* 2011;147:497-503.
64. Jasso-Gutierrez L, Castellanos-Solis EW, Santos-Preciado JI. Costo de los medicamentos por grupo terapéuticos y tipo en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2007;64:349-361.
65. Arredondo A, Avilés R. Hypertension and its effects on the economy of the health system for patients and society: suggestions for developing countries. *Am J Hypertens.* 2014;27(4):635-636.
66. Barquera S, Campos-Nonato I, Aguilar-Salinas C, Lopez-Ridaura R, Arredondo A, Rivera-Dommarco J. Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health.* 2013;9:3.
67. Cabello HR, Diaz LC, Arredondo A. The economic impact of mental health services and the need for cost reduction programs: suggestions from middle-income countries. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;126(4):298-299.
68. Arredondo A, Rangel R, de Icaza E. Costs of interventions for patients with chronic renal disease. *Rev Saude Publica.* 1998;32:255-261.
69. Rivas JF, Molina R. Promoción y mercadeo de antidiarreicos en el mercado mexicano. *Hitos Cienc Econ Administr.* 2001;17:7–14.
70. Jasso L, Santos JI. Perfil comparativo de medicamentos en el hospital infantil de México y el Instituto Mexicano del seguro social. *Gac Med Mex.* 2010;146(5):304–310.
71. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. DDD. [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/) (ultimo acceso 5 de junio del 2015)
72. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision ICD-10 Version: 2010. Geneva: WHO; 2013. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en> (último acceso 6 de junio 2015)

73. CENETEC. Nuevo Catálogo Maestro De Guías De Práctica Clínica. México: CENETEC; 2013.
74. Tipo de cambio de venta: peso mexicano-US dólar (Mxn-USD) <http://portalweb.sgm.gob.mx/economia/es/tipos-de-cambio/449-tablas-peso-mexicano-us-dolar.html> (último acceso 30 de agosto del 2014)
75. World Health Organization. Defined Daily Doses. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (último acceso 5 de junio del 2015)
76. FDA. FDA Approved drug products. Maryland: FDA; 2014. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (último acceso 5 de junio del 2015)
77. Información para prescribir. Vademecum.es <http://www.vademecum.es> (último acceso 5 de junio del 2015)
78. Calculadora de la superficie corporal. [http://www.egfr.roche.es/calculadoras\\_medicas/index.php?id=muestra\\_calculadora&calculadora=superficie\\_corporal](http://www.egfr.roche.es/calculadoras_medicas/index.php?id=muestra_calculadora&calculadora=superficie_corporal) (último acceso 20 de enero del 2015)
79. World Health Organization. The World Health Report 2000 – Health Systems: Improving Performance. Geneva: WHO; 2000.
80. World Health Organization. The World Health Report 2008. Primary Health Care (Now More Than Ever). Geneva: WHO; 2008.
81. Molina RE, Rivas JF. Sobreprecio y acceso a los medicamentos: el caso de los medicamentos esenciales en México. *Cad Saude Publica*. 1998;14(3):501–506.
82. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):e315-326.
83. IMSS. Catalogo II de Medicamentos. Sistema de análisis y evaluación de casos específicos (SAnECE). Presentación interna. PPT. 15 marzo 2013.
84. Express scripts. The 2013 drug trend report. The express scripts labs. Washington;Express scripts:2013.
85. Dusentzina S, Muluneh B, Khan T, Richards K, Keating N. Obstacles to affordable cancer treatments. *NCMJ*. 2014;75(4):257-260.
86. Rodríguez Jústiz F, Fernández A, Baly A. Apreciaciones sobre la clasificación internacional de enfermedades. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2000;38(3); 215-219.
87. Bassetti M, Di Baggio A, Rebesco B, Cenderello G, Amalfitano ME, Bassetti D. Impact of an antimicrobial formulary and restriction policy in the largest hospital in Italy. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:295–299.
88. Walthour A, Seymour L, Tackett R, Perri M. Assessment of changes in utilization of health-care services after implementation of a prior authorization policy for atypical antipsychotic agents. *Ann Pharmacother*. 2010;44(5):809–818.
89. Rodríguez Escolar C, Fidalgo García ML. Impacto de las novedades terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma en atención primaria de Madrid, entre 1996 y 2005. *Gac San*. 2008;22(2):105–114.

## **ANEXO**

### **MATERIAL SUPLEMENTARIO**

**Fase III – Estudio no publicado**



**Expenditure and use of immunomodulators and antineoplastic agents in a public health system of an emerging country: the specialty drugs in an austerity context.**

**Rico-Alba, Israel.** Health Sciences School, University of the Valley of Mexico, Mexico city, Mexico. Doctoral candidate, Departament de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

**Figueras, Albert, MD.** Fundació Institut Català de Farmacologia, Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

**Correspondence:**

Albert Figueras. Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Hospital de la Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129.  
E-08035-Barcelona, Spain.  
e-mail: [afs@icf.uab.cat](mailto:afs@icf.uab.cat)

**Running head:** The specialty drugs cost in an emergent country

**Key words:** high cost medicines, specialty pharmaceuticals, treatment cost, utilization drug study, rational use of medicines, oncologic drugs

**Word count:**

**0 Table; 5 Figures**

### **What is already known about this subject?**

The specialty drugs have the higher rates of growth in spending and use into developed countries.

They are mostly a therapeutic advance in specific indications of use that benefit a limited number of patients.

Its price, complexity of management and health risks represent a challenge for health systems.

### **What this study adds?**

Almost one of every five dollars of the Mexican Social Security Institute drugs budget was spent in the 3.3% of all drugs: the specialty drugs.

In an austerity era the specialty drugs undermine the economic resources of all the other groups of drugs, in very short periods of time, endangering the welfare of large groups of population.

In an emergent country such as Mexico, the budget and coverage gap between specialty drugs and other drugs grew steadily, mainly by the new Protein kinase inhibitors and the olds Tumor Necrosis Factor alpha inhibitors.



## INTRODUCTION

In the last decade the so-called *specialty drugs* showed a significant growth in use and spending in developed countries.<sup>(1-3)</sup> This class of drugs receive that name because they are mainly prescribed in specialized health care services for a limited number of complex diseases with low rates of responses to conventional therapy or treatment resistance.<sup>(3,4)</sup> The new Immunomodulators and Antineoplastic agents (I&A) represent a progress as standard of care in first or second-line treatment in patients with articular inflammatory conditions, cancer, multiple sclerosis, hepatitis and in immunosuppression treatments.<sup>(5,6)</sup>

The specialty drugs belonging to the I&A are marketed as therapeutic alternatives for patients with certain precise genetic profiles (e.g. *patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome positive*), precise indications of use (e.g. *active rheumatoid arthritis moderate to severe refractory to conventional treatment and resistant to a previous biological product*) or for very specific clinical stages (e.g. *progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease*).<sup>(7)</sup> Due to their precise indications of use they are also referred to as ‘personalized medicine’.<sup>(8-10)</sup>

The growing expenditure on drugs and treatments are Global concerns. In 2002, the member countries of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) spent a mean of US\$ 366 *per capita* or 1.4 percent of its Gross Domestic Product (GDP) in these components of healthcare.<sup>(11)</sup> Ten years later, the percentage of GDP remains without changes, but the *per capita* expenditure had risen to US\$ 414 mainly by the cost of the new drugs (that include all specialty products). Recent studies have shown that the cost of several specialty drugs threatens the financial sustainability of health systems.<sup>(12-15)</sup>

Mexico is an emerging country which has steadily increased its expenditure on drugs and coverage of health programs in the past decade.<sup>(16)</sup> Therefore, different international assessments place it among the OECD countries with better conditions for the early incorporation of new drug treatments.<sup>(17-20)</sup> In 2012, twenty-eight percent of the whole Mexican health budget was

spent on medicines, that represents a 1.7 percentage of its GDP.<sup>(20)</sup> This figure was higher than the mean of spending on drugs among the OECD countries.<sup>(11)</sup>

Mexico has a complex and fragmented health system. In order to promote the rational use of medicines, it has established a unique national formulary to cover the needs of its different public health institutions. Unfortunately, recent studies have identified several problems related with the irrationality of the Mexican national formulary. One of the most striking result was that its formulary had an oversupply of medicines with any or little therapeutic benefit into the I&A.<sup>(26,27)</sup>

In Mexico, each public health institution has the possibility to develop their own formulary, but only with the medicines included into the National Formulary (NF), so they can include all the medicines contained in the NF or just some of them. For that reason the different formularies could have different degrees of rationality. The Mexican Social Security Institute (MSSI) is the biggest public health system in Latin America and the most important public health institution in Mexico -covering more than 50 million of inhabitants-.<sup>(23)</sup> Until now there are not any study of the utilization of medicines in the whole institution but it is reasonable to expect an irrational supply and use of medicines.

Drug utilization studies are defined as “those focusing on the marketing, distribution, prescription, and use of drugs in a society, with special emphasis on the resulting medical, social and economic consequences”. This methodology could set a diagnosis of the use and expenditure of medicines at the MSSI and help to identify their indications of use and impact. Nowadays the majority of the studies of spending and consumption of specialty drugs have been done in developed countries, mostly the US.<sup>(1,2,4,11,24-28)</sup> The studies carried out in emergent countries, such as Mexico, are scarce and they usually only analyzed part of all the immunomodulators or antineoplastic.<sup>(13-15)</sup>

The purpose of the present study was to analyze the evolution of the expenditure and use of specialty drugs and its impact in a middle income country such as Mexico between 2007 and 2012. Additionally, the contribution of their different drug classes was assessed.

## **METHODS**

In order to characterize the expenditure and use of the specialty drugs at the MSSSI and assess their institutional impact a quantitative and qualitative study was performed. According to the institutional records, all the drugs that were used between 2007 and 2012 were collected by active ingredient, pharmaceutical presentation, dosage, number of packages consumed and expenditure. Subsequently these drugs were grouped by therapeutic class according to the World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical (WHO-ATC) classification system (4<sup>th</sup> level)<sup>(29)</sup> in order to make a sub-analysis by their therapeutic classes and specific medicines.

### **The spending on immunomodulators, antineoplastics and specialty drugs**

The annual expense of every active ingredient was collected in order to calculate the overall expenditure by individual medicines, anatomical group, and chemical subgroup. For the purposes of this research, the analysis of the *Immunomodulators and Antineoplastic agents* (I&A) include both the L group (*Antineoplastic and immunomodulating agents*) as the V03AF group (*Detoxifying agents for antineoplastic treatment*), since the latter are medicines required to support some of the antineoplastic therapies. For methotrexate (which has indications as immunomodulatory and antineoplastic) the expenditure and use was included in the ‘*other immunosuppressants*’ category. The remaining drugs, that did not correspond to L and V03AF groups were classified as ‘*non-Immunomodulators nor Antineoplastic agents*’ (non-I&A).

To study the expense of the all specialty drugs all the I&A with indications to treat articular inflammatory conditions, cancer, multiple sclerosis, hepatitis or immunosuppressive

medicines used in organ transplantation were identified. Therefore, in the present study these medicines are referred as *specialty drugs*. The remaining I&A not included as specialty drugs were considered as *non-specialty drugs*. The expense on drugs was calculated at US dollars based on the average exchange rate of the corresponding year.<sup>(30)</sup>

### **Use of immunomodulators, antineoplastic agents and specialty drugs**

To assess the drug use the Defined Daily Dose (DDD) of all the I&A were calculated. If the DDD value had not been established for a specific drug, it was calculated following the recommendations of the WHO and the Centre for Drug Statistics of the Norwegian Institute of Public Health.<sup>(31)</sup> The main indication of use and treatment doses were obtained through the last prescribing information approved for the Food and Drug Administration (FDA) (until August 2014).<sup>(32)</sup> In the few cases that the FDA had not such information, the prescribing information of the European Medicines Agency was used.<sup>(33)</sup> For the doses calculation, the body surface formula of Dubois and Dubois was preferred because it is a more accurate measure than the doses calculated with kilograms.<sup>(34)</sup> For a person of 1.70 m and 70 kg a 1,81m<sup>2</sup> of body surface was considered. For a full list of the estimated DDD, see Appendix 1.

### **Impact of specialty drugs**

Finally, in order to measure the institutional impact of the specialty drugs its expenses and use were compared against the rest of medicines, and the number of inhabitants per year at the MSSI.<sup>(23)</sup> The changes over the years of study were calculated. To evaluate in one single measure the difference in coverage and cost between specialty and non-specialty drugs the mean ratio of cost by DDD was calculated.

As the study did not involve patients or medical records, no Ethics Committee approval was requested.

## **RESULTS**

In 2007 the Mexican Social Security Institute (MSSI) bought 511 medicines. In 2012, this number of medicines increased a 5.7% (n=29). At the beginning of the study the Immunomodulators and Antineoplastic agents (I&A) represented a 15.1% of all medicines (n=77). Six years later, they increased their number in a 6.5%, but still remains as the 15.2% (n=82) of the bought medicines. In 2007, the specialty drugs represented a 2.6% of all medicines (n=13). At the end of the study, only the specialty drugs increased their number in a 38.5% (n=18). This group of medicines gathered all the new medicines included for the I&A (n=5).

According to the WHO-ATC classification the specialty drugs were into four chemical subgroups or drug classes: *Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors* and *Interferons* (the Immunomodulators) and the *Monoclonal Antibodies (mAbs)* and *Protein kinase inhibitors (Pki)* (the Antineoplastic agents). In 2007, the Immunomodulators and the Antineoplastic agents represented the 1.6% (n=8) and 1.0% (n=5) of all medicines, respectively. During all the period of study the number of the immunomodulators did not change, but the antineoplastic agents doubled their number (n=10) as a consequence of gather all the new I&A. In 2007 the mAbs and Tki represented the 0.8% (n=4) and 0.2% (n=1) of all the medicines, respectively. In 2012, the number of medicines increased a 25% (n=5) into the mAbs and a significant 400% into the Tki (n=5). See table 1.

During the study period six new specialty drugs (two mAbs and four Pkis) were incorporated into the MSSI and only one was left to use (the mAb daclizumab).

### **Expenditure.**

In 2007 the MSSI spent US\$1,106 million in medicines. Six years later the expense just grew a 0.7 % (US\$ 8 million). Despite the small growth in the overall expense, their distribution into the different drug classes suffered intense changes. At the beginning of the study the I&A represented 28.1% of the expenditure (US\$ 311 million), but at the end of the study they had grown a 19.0% (US\$ 59 millions). In contrast, the non-I&A decreased their expenditure a -6.4%, almost the same amount of money allocated to the I&A (US\$ 51 million).

During the study period, the spending on specialty drugs showed a significant concentration of the economic resources. In 2007, the 13.1% of the budget was expended in the specialty drugs (US\$ 145 million). In 2012 their expense had grown a 47.6% (US\$ 69 million). In contrast, the non-specialty drugs (as well as the non-I&A) decreased their expenditure a -6.0% (-US\$ 10 million).

Interestingly, in 2009 and 2012 there were two major budget cuts. At both years, the cuts suffered in the specialty drugs were smaller (-8.6% and -17.0%, respectively) than the cuts in the non-specialty drugs (-48.0% and -27.8%, respectively) or in the non-I&A (-28.5% and -24.5%, respectively). Figure 1 shows the trends and variations of expenditure for every analyzed group.

The sub-analysis by drug class showed that, in 2007, the immunomodulators and the antineoplastic agents represented a 7.2% (US\$ 80 million) and 5.9% (US\$ 65 million) of the expenditure, respectively. For the 2012, they had grown a 57.5% (US\$ 46 million) and 35.4% (US\$ 23 million). These changes in the expenditure depended on the significant growth in the spending of the TNF- $\alpha$  (182.2%; \$US 51 million) and Tki (223.1%; \$US 29 million), and the decreasing in expenditure in the interferons (-9.6; US\$-5 million) and mAbs (-11.5%; US\$ 6 million). It should be noted that the drug class behavior is more understandable when we analyze the significant changes which suffered in a few active ingredients (e.g. nilotinib, sunitinib, dasatinib, bevacizumab, adalimumab, and rituximab). Figure 2 shows seven representative examples of these dynamics and expenditure changes.

## Coverage

At the beginning of the study the I&A's coverage reached the 351 DDD per 100,000 inhabitants. For the 2012, their coverage had a significant growth of a 47.3% (166 DDD). In 2007, the specialty drugs accounted the 11.7% of the coverage of the I&A (40.6 DDD). At the end of the study, they had grown a 44.3% (18 DDD), but their participation in the whole coverage diminished a 0.3%.

In 2007, the immunomodulators and the antineoplastic agents accounted the 11.2% (39.1 DDD) and 0.5% (1.5 DDD) of the I&A coverage, respectively. Six years later, they had grown a

36.8% (14.4 DDD) and 240.0% (3.6 DDD). During the study period, the Tki, TNF- $\alpha$  and mAbs increased remarkably their coverage a 261.5%, 203.1% and 100.0%, respectively, meanwhile, the interferons decreased a -17.3% its coverage.

### **Impact of the specialty drugs**

In a six years period the number of inhabitants incorporated to MSSSI's moved from 48.6 million to 57.5 million. This means that the number of inhabitants grew a 18.1% (8.9 million of additional people), figure below of the growth showed by the expenses and the coverage of I&A (19.0% and 47.3%, respectively).

Finally, in 2007 the mean ratio of cost by DDD between specialty and non-specialty drugs were 6.6-fold higher in the former (\$105,668.8 vs \$15,943.5, respectively). In 2012, the gap grew deeper a 89.4% (\$130,121.9 vs \$12,221.8, respectively). See figure 3.

## **DISCUSSION**

In recent years many studies have focused on the impact of the high-cost drugs in the institutional budget and its care coverage. Unfortunately, most of them were performed in developed countries, therefore the impact of the expensive drugs in developing countries is poorly known. The present study was designed to analyze the spending, use and institutional impact of the specialty drugs on the biggest system of Social Security in Health of Latin America. The results of this study found that in a context of austerity and cost controls a remarkable redistribution of the spending and use of medicines occurred. It should be noted that this phenomena favored only to certain group of medicines and took place in a very short period of time.

Three are the most remarkable results of this study were: (i) the specialty drugs showed a hyperconcentration of the economic resources as a result of undermine the resources for all the other medicines (ii) the coverage of immunomodulators and antineoplastic agents (I&A) at MSSSI grew notably, especially in the cheaper and well-known non-specialty drugs, and (iii) the gaps

of cost per day of treatment between specialty drugs and non-specialty drugs have grown year by year even if there were cost control mechanisms. These conditions represent important challenges to reach the universal drug coverage and promote their rational use.

**The effect of the cost constraint program: A fierce competence for the same resources.**

The specialty drugs followed a very common pattern into the health systems: a lot of resources are concentrated in very few people or services.<sup>(1,3,35,36)</sup> This irrational behavior is already known. However, what is not well documented is that in a *real scenario* of health spending constraints or budget cuts (e.g recession, administrative cost control) the different groups of medicines compete against each other by the limited economic resources. Until now the available evidence was scarce or only came from economic models.<sup>(1,10)</sup> In six years the MSSI only increased 0.7% the overall budget, but increased the need to coverage more patients (8.8 million of additional inhabitants) and the number of new expensive drugs (n=29). In this austerity context, with increasing financial pressures, the specialty drugs turn out privileged since every year they got more and more money at the expenses of the rest of medicines. During the period of the study the specialty drugs moves from 13.1% of the entire budget (US\$ 145 millions) to 19.0% (US\$ 214 million). Even though they just represented the 2.6% and 3.3% of all the medicines. Besides they were more protected from cuts than all the other medicines (e.g. in the latter the cuts were four to five-fold higher). Thus, the specialty drugs could undermine or even deplete the budget of important drugs that are needed to treat many diseases. Consequently, this unequal distribution of resources would limit the universal drug coverage.

The emergence of new personalized medicines besides the aging population, epidemiological transition and marketing strategies have enabled an important growth in the spending of the specialty drugs.<sup>(1,16,20)</sup> . In order to control and rationalize the expenditure of specialty drugs and other expensive medicines in 2010 the MSSI began the implementation of an administrative program named *control-tower*. This program, similar to many others around the world,<sup>(37,38)</sup> involves the review of every medical prescription by a medical committee which



authorize the use of the medicine when the patient meet the specific indication of use or when it is recommended into the institutional guides of clinical practices.<sup>(39)</sup>

The control-tower has begun to show some positive results such as cost saving, which seems appropriate in a constraint context (since 2011 avoid expenses close to the 70-80% of the whole budget). In fact, part of the spending reduction seen in 2012 in this study is attributed to it.<sup>(39)</sup> Unfortunately, the program has negative effects too. An important problem is the delays to begin the treatment or the interruption of treatments because the bureaucratic and slow process to obtain the medicines. This situation compromises the level of health of the patients. Perhaps the origin of the problem is that many times the program is misunderstood by their operators as a cost saving mechanism instead of a program to promote the Rational Use of Medicines (RUM). Otherwise, access barriers are created in order to increase the savings, but this type of actions has significant side effects in the RUM between doctors and patients (e.g. disincentives to prescribe a drug when it is well indicated or disincentive the patients to attend for its medicines). For this reason, the control-tower program had earned severe critics from patients, physicians, and the pharmaceutical industry.<sup>(20,40,41)</sup>

In our opinion the objective of this type of programs should be rationalized the specialized prescription through actively identified patients who benefit the most of the personalized medicines, but once this is done, they should facilitate them get the drugs on time and during all their treatment. The correct focus of the program (expanding the use of specialty medicines to the fit patients) and an appropriate implementation would be the principal objectives these type of programs. This is a lesson to be learnt for similar health systems.

### **The increasing coverage of the Immunomodulators and antineoplastic agents**

During the period of the study the number of patients at MSSSI grew almost a fifth part. Fortunately, the growing use of the I&A was bigger and faster (almost a 50% in six years). For a emergent country with limited and delay access to the health services it is a remarkable fact.<sup>(42,43)</sup> Paradoxically, almost nine of ten DDDs came from the non-specialty drugs whom had suffered a 10 million budget cut. Is this a good formula? From the side of the non-specialty drugs it is: the cheaper drugs with lesser resources every year reached 148 additional DDDs. In contrast, the

specialty drugs with a similar growth (47.7% vs 43.9%, respectively) reached only 18 additional DDD, but with more expenditure. This is the typical behavior expected for the specialty drugs since they are new and expensive drugs targeted to a small number of patients.

The sub-analysis by drug class showed that the DDD coverage was different depending on the drug class. Meanwhile only the interferons diminished its consume, the TNF- $\alpha$ , mAbs and Pki increased their DDDs above the average growth shown in the non-specialty drugs (54.0 to 200%). This could mean more coverage of personalized medicines in previously untreated antineoplastic and immunomodulating diseases.

In this study we do not calculate the DDDs in the non-I&A. It would be interesting to know if, as well as the specialty drugs undermine the budget for all the other treatment, they had an impact on the coverage the rest of medicines. It is plausible to think that, but we do not have these data. Future researches should explore it

### **The cost and coverage gaps between specialty and non-specialty drugs**

Our study found a deepening in the gap of cost by daily doses between the specialty drugs and non-specialty drugs. Although each year the growth of DDD in the non-specialty drugs was slightly higher than in the specialty drugs these increases were insufficient to diminish or close their gap. At the balance, when both groups has a similar growth in DDDs (only 4.0% of difference) the changes observed were caused by the introduction of new medicines and their costs. Indeed the introduction of only six new antineoplastic agents (usually 30 to 50% most expensive than the drugs already included)<sup>(44)</sup> explains most of the gap. Interestingly, the increasing gap is better explained by the behavior of a limited number of specific medicines (e.g. nilotinib, sunitinib,, bevacizumab, and adalimumab) instead their entire drug class. These specialty drugs showed spectacular growths above 3 to 4 digits in short periods of time. In the opposite direction, the two digit reductions of two drugs (peginterferon alpha 2b, rituximab) impacts on reducing the gap. Unfortunately, this positive impact is diluted by the increase in the cost of drugs and the emergence of new medicines. Through the 2007-2012 period, only one mAb was stopped buying (daclizumab); this almost had no impact in the use and spending of the specialty drugs.

The MSSSI experience highlights the relevance of a right selection and control of the new specialty drugs in order to maintaining the financial sustainability of the health provider. Previous studies points out their concern over the lack of control in the rising price of the TNF- $\alpha$ , mAbs, and more recently Pki.<sup>(1,12-15)</sup> In the MSSSI until 2013 (one year before the end of this analysis) no one of the TNF- $\alpha$  were in the control tower. In contrast, four of the five Pki drugs and two of six mAbs were in this program. This variations help to explain the uncontrol cost in the TNF- $\alpha$  and partial cost control differences within the mAbs and Pki.

Currently the Pki are an interesting example of a new type of specialty drugs to be analyzed. Although the Pki were in the control-tower they had the biggest growth in spending and use of all the specialty drugs (above 200%). This growth could be due to three reasons: 1) because their superior clinical responses compared with the conventional treatments they would be preferred to treat the patients, 2) owing to more patients live with these treatments and they are use chronically (until progression of the disease or death of the patient) the old patients are treated at the same time of the new patients, so part of the increased is for an *accumulative effect* of the treated patients and 3) the doctors prefer them by their easy administration (oral posology) compared with the rest of specialty drugs (infusion or injections) and their specific action mechanism. However, clinical experience had shown some of limitations such as a decreased response with the use, frequent interactions, and off course cost.<sup>(45)</sup> So, the new specialty drugs illustrate the complexity to manage this type inputs in the present. Currently to promote the RUM is not enough to approve or not the medicine, a comprehensive strategy throughout all the chain of utilization of the product is needed.

Thus far the analysis of the specialty drugs let us to identify that the non-specialty drugs and other important drugs (for their volume of consumption for example) do not have a similar control mechanism for rationalize their use. In some ways having this type of mechanisms protect the medicines from budget fluctuations because points out their relevance. Consequently in scenarios of economic restriction the non-I&A drugs are unprotected and suffered the unintended effects of the budget cuts.

Analyze the use and spending of drugs is not easy. The drug utilization studies had two common ways for measure the use of drugs: (i) counting the packages of the drugs, or (ii) calculating the DDDs. Because we chose the latter, our study has the same limitations associated to this

methodology (e.g. one unique dose by drug for all the possible indications). However, as the study included antineoplastics agents the DDDs were a more accurate measure since many of them are dosed by weight not for the number of packages. A limitation in the interpretation of the DDD's of the specialty drugs is that it is difficult to know if they meant more patients or an increasing in the dose per patient (probably both effects are present). That is because the *accumulative effect* of patients describe for the Pki is plausible in TNF- $\alpha$  too and the mAbs have been extending their time of treatment.<sup>(46,47)</sup> Thus this could be a limitation in our study. Future studies with patient data are recommended to clarify this situation. For the non-specialty drugs we did not have this problem because almost all of them had standardized treatments.

One blurred topic is defined which are the specialty medicines?<sup>(14)</sup> As a new field there is no consensus. Some reports include all drugs cover by a health plan or the new high-cost medicines but with this definitions the specialty drug included into the studies will change with the time.<sup>(1)</sup> Other studies defined it as all the drugs used in a specific disease. Because this definition does not change over the time we chose this approach to analyze the drugs with specific indications for antineoplastic, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, hepatitis C or B and immunosuppression uses included into the L group of the ATC-WHO system.<sup>(3,4,35)</sup> We encourage other researchers to agree a standard definition in order to make easier comparisons in the future.

A Shocking data shows that, in 2012, the percentage of spending on the analyzed specialty drugs in the MSSI was higher than the same class of drugs in US (19.0% vs 15.16% respectively), a develop country with the biggest pharmaceutical market in the world.<sup>(49)</sup> This situation could reflect the financial vulnerability of the emergent countries to the specialty drugs and the need to increase the perform of the rationalization mechanisms. Until now this is the first study of the specialty drugs performed in an emergent country. For that reason the impact of its cost constraints strategy with unintended side effects could be good experience for similar health systems. We highlight one big lesson:

The health system approach to financial risk associated with specialty drugs is misguided. In contexts of restriction or budget cuts seems reasonable rely on cost constraints mechanism. However, implementing this strategy in isolation without a deep understanding of their effects has negative consequences both for patients not being benefited by the program and by the

potential beneficiaries. For the former the competition for resources unprotected many medications, which ultimately represents patients who are left untreated, affecting the universality of the drug coverage. For the latter, when the program is focused predominantly on controlling costs generates administrative access barriers that limit the benefits for those who would be target of these programs. As seen in this study a narrow vision to handle the spiral of costs forgot that the origin of these programs is promoting the RUM.

A more appropriate approach would benefit the whole population through bring nearer the knowledge-frontier to the patients, and at the same time it would generate additional mechanisms to encourage the RUM in the rest of the medicines. Thus, the task of the mechanisms of rationalization must be refocused to transform them from rationing mechanisms of inputs to mechanisms of timely selection of patients and facilitation of high-cost inputs when is indicated. An additional task (not only for the containment mechanisms) is to have strategies to ensure the correct use of the medication throughout the time that is used. Here so far has been a gap and sometimes a short circuit that in the presence of the new immunomodulators and antineoplastic agents of chronic use is urgent to correct.

Propose this strategy without increasing the budget would be to perpetuate the vicious cycle of competition between patients and their treatments. Therefore it is not enough to refocus the rationalizing programs and increase its efficiency, also they must increase the spending on drugs. Certainly, Mexico allocates a larger percentage of money to buy medicines comparatively with other OECD countries, but the expenses by person are clearly low (USD \$55 vs USD \$414, respectively). The spending on drugs shows the social effort against health problems. Faced with chronic and expensive treatments medicines are alone a part of the whole care spending; nevertheless they are one of most social value expenses, and well used one of the most profitable. So a major investment is needed. This might be the first step to fulfill the promise of the personalized medicine, ensuring that not only reaches a limited number of persons.

**Acknowledgments:** This study was carried out as part of the doctoral thesis of one of the authors (I. Rico-Alba), who would like to thank the Fundació Institut Català de Farmacologia and its personnel for their support.

**Competing interest:** There are no competing interests to declare.

"All authors have completed the Unified Competing Interest form at [http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work".

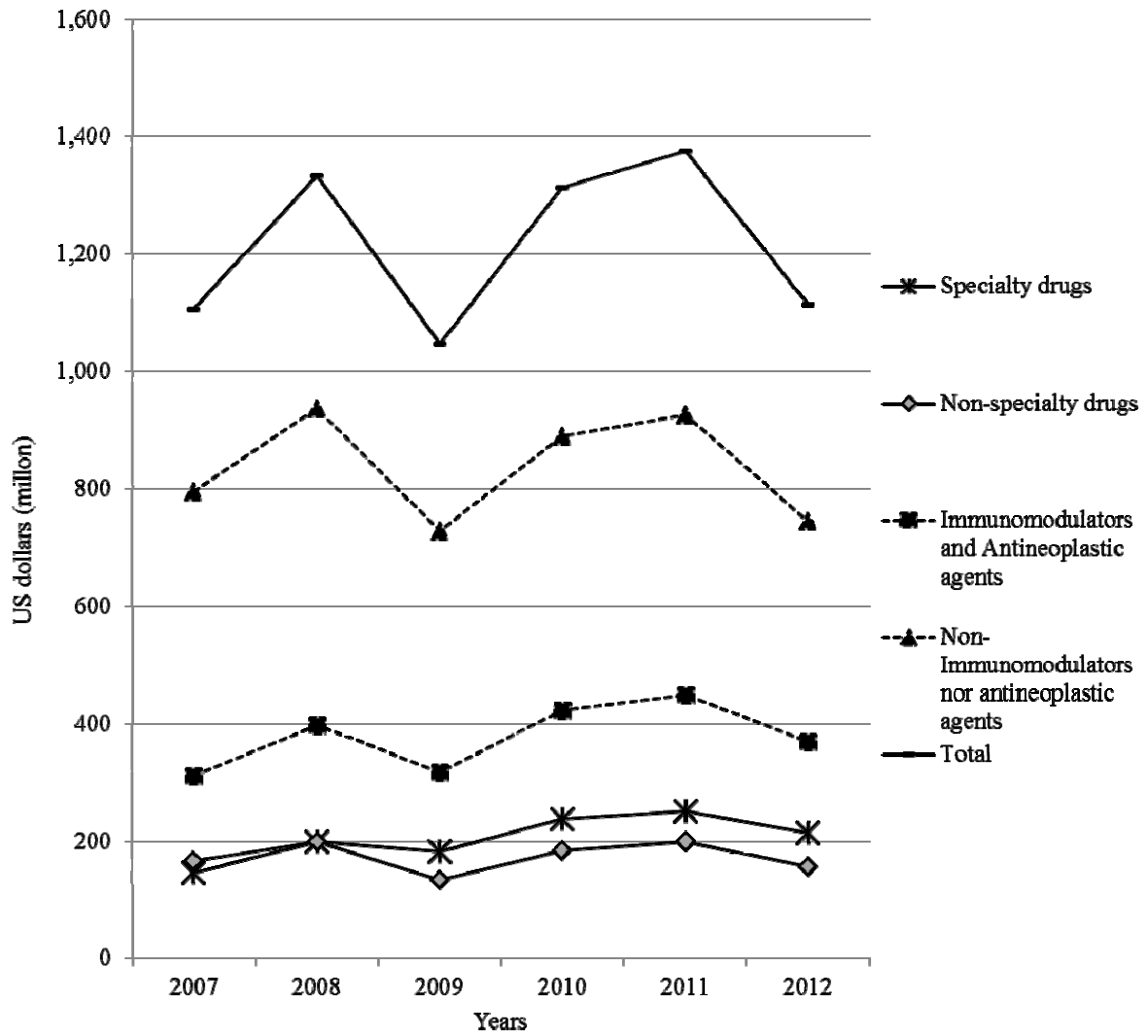
**Table 1. Inhabitants, medicines, expenditures, and coverage of medicines used in the Mexican Social Security Institute (MSSI), 2007 and 2012.**

	2007	2012
Inhabitants (million)	48,650,488	57,475,897
<b>Number of medicines</b>		
Total (%)	511 (100.0 %)	540 (100.0%)
Immunomodulators and Antineoplastic agents (%)	77 (15.1%)	82 (15.2%)
Non-specialty drugs (%)	64 (12.5%)	64 (11.9%)
Specialty drugs (%)	13 (2.6%)	18 (3.3%)
<b>Immunomodulators</b>	<b>8 (1.6%)</b>	<b>8 (1.5%)</b>
Interferons	5 (1.0%)	5 (0.9%)
Tumor Necrosis Inhibitors- $\alpha$	3 (0.6%)	3 (0.6%)
<b>Antineoplastic agents</b>	<b>5 (1.0%)</b>	<b>10 (1.8%)</b>
Monoclonal antibodies	4 (0.8%)	5 (0.9%)
Tyrosine kinase inhibitors	1 (0.2%)	5 (0.9%)
<b>Expenditure (million of US dollars)</b>		
Total (%)	\$1,106 (100%)	\$1,114 (100%)
Immunomodulators and Antineoplastic agents (%)	\$311 (28.1%)	\$370 (33.2%)
Non-specialty drugs (%)	\$166 (15.0%)	\$156 (14.0%)
Specialty drugs (%)	\$145 (13.1%)	\$214 (19.2%)
<b>Immunomodulators</b>	<b>\$80 (7.2%)</b>	<b>\$126 (11.3%)</b>
Interferons	\$52 (4.7%)	\$47 (4.2%)
Tumor Necrosis Inhibitors- $\alpha$	\$28 (2.5%)	\$79 (7.1%)
<b>Antineoplastic agents</b>	<b>\$65 (5.9%)</b>	<b>\$88(7.9%)</b>
Monoclonal antibodies	\$52 (4.7%)	\$46 (4.1%)
Tyrosine kinase inhibitors	\$13(1.2%)	\$42 (3.8%)
<b>Defined Daily Doses (DDD/100,000)</b>		
Immunomodulators and Antineoplastic agents (%)	351 (100%)	517 (100%)

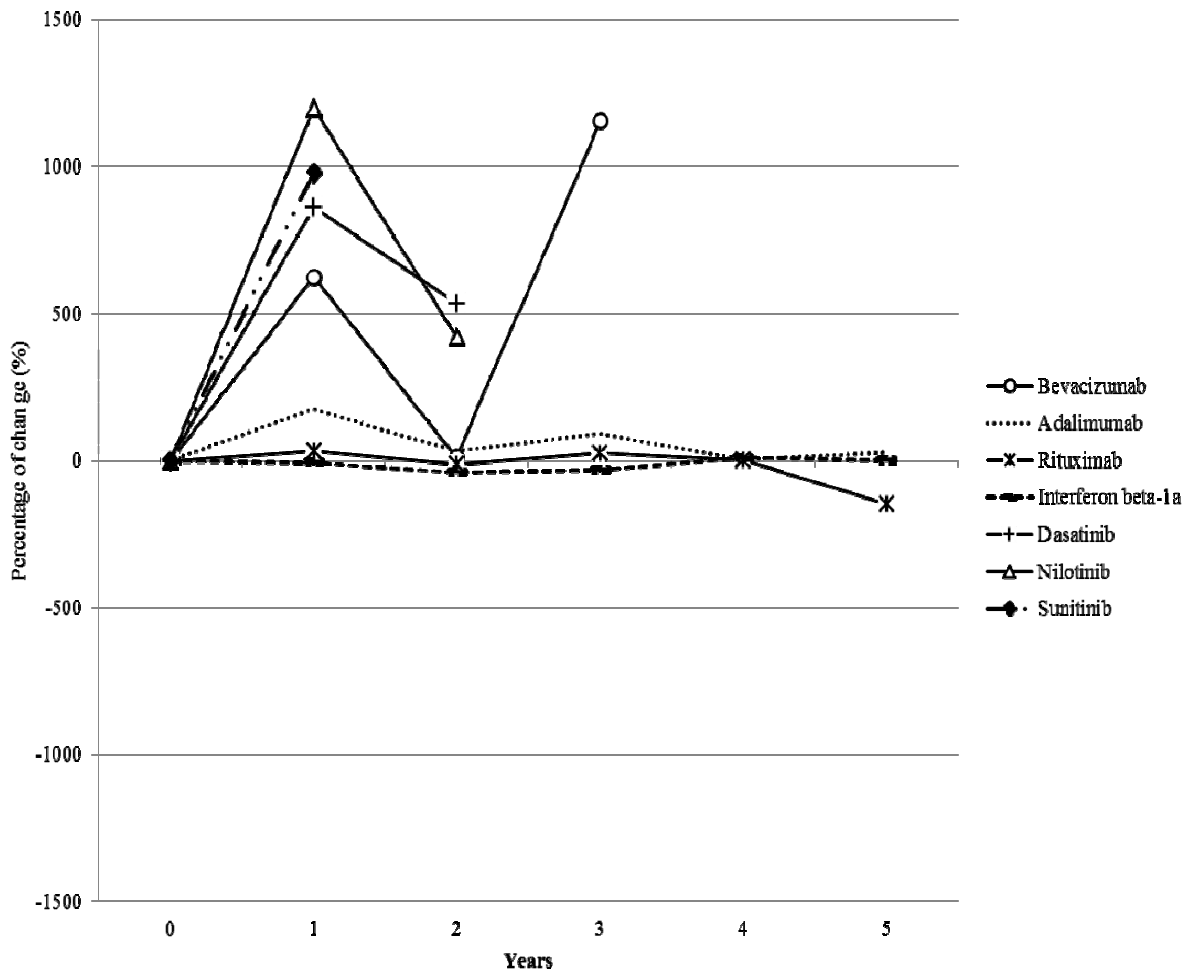
Non-specialty drugs (%)	310 (88.3%)	458 (88.6%)
Specialty drugs (%)	40.6 (11.7%)	58.6 (11.4%)
Immunomodulators	39.1 (11.2%)	53.5 (10.4%)
Interferons	29.5(8.4%)	24.4 (4.7%)
Tumor Necrosis Inhibitors- $\alpha$	9.6 (2.8%)	29.1 (5.7%)
Antineoplastic agents	1.5 (0.5%)	5.1 (1.0%)
Monoclonal antibodies	0.2 (0.1%)	0.4 (0.1%)
Tyrosine kinase inhibitors	1.3 (0.4%)	4.7 (0.9%)



**Figure 1.** Trends of expenses in the overall expense on medicines and for the Non-Immunomodulators nor Antineoplastic agents (non-I&A), Immunomodulators and Antineoplastic agents (I&A), non-specialty drugs and specialty drugs since 2007 to 2012.



**Figure 2.** Yearly percent change of seven specialty drugs that shown important expenses variations in the monoclonal antibodies, protein kinase inhibitors, tumor necrosis factor alpha and interferons subchemical ATC groups.



**Figure 3.** Yearly changes of the mean ratio of cost by defined daily doses between specialty and non-specialty drugs since 2007 to 2012.

