

Uso del control sintético para estimar los efectos de la regulación del precio de la pregabalina en el 2014, en el *canal comercial*

**Presentado por:
Mateo Echeverri Delgado**

**Dirigido por:
Paul Andrés Rodríguez Lesmes**

Universidad del Rosario

Facultad de Economía

Maestría en Economía de la Políticas Públicas

Tesis

2020

Uso del control sintético para estimar los efectos de la regulación del precio de la pregabalina en el 2014, en el *canal comercial*

Resumen

El método de control sintético se ha propuesto como una alternativa para estimar los efectos de un tratamiento en estudios de comparación. En este trabajo se utiliza este método para estimar los efectos que tuvo, sobre la competencia, la regulación al precio de la pregabalina en Colombia, específicamente en el canal comercial en el mercado de la pregabalina y en el de sus moléculas sustitutas. Para medir el efecto sobre la competencia se utilizan las variables, precio relativo, market share, Índice de Herfindahl y número de competidores. El control sintético se construye con moléculas de usos diferentes a los de la pregabalina y los sustitutos se definen según la línea de recomendación médica. Se encuentran efectos significativos en la competencia interna del mercado de la pregabalina, en la cuál los precios de los *medicamentos de marca* se reducen en mayor proporción que los *medicamentos genéricos*. Adicionalmente, los medicamentos regulados pierden cuota de mercado y se reduce el IHH, ello se refleja en un aumento en el número de competidores. Lo que permite decir que la regulación aumentó la competencia medida en dichas variables, dentro del mercado de la pregabalina. Sin embargo, no se evidencian efectos significativos en la competencia de los mercados de las moléculas sustitutas.

Introducción

Los últimos años han visto la adopción, por parte de países desarrollados, de varios mecanismos de control de precios. Esto se debe, en gran medida, a las fuertes presiones que el gasto en medicinas generaba sobre el gasto nacional en salud. Entre las regulaciones utilizadas están las metodologías de referenciación internacional, que consisten en comparar los precios nacionales de un medicamento con los precios de este mismo medicamento en el extranjero; formas de asignación de precios a partir del valor terapéutico; acuerdos de riesgo compartido, en los que los productores asumen los riesgos financieros y de efectividad de un producto a partir de negociaciones con el Gobierno pagador; entre otros. A esta iniciativa se han sumado países de ingreso medio que “han introducido últimamente, y con entusiasmo, algún modelo de regulación de precios de medicamentos basado en referenciación de precios internacionales con la esperanza de controlar el gasto farmacéutico y por lo tanto el gasto público en salud” (Andia, 2018). Países como Ecuador, Colombia, o El Salvador han ensayado algún tipo de regulación de precios en años recientes, o algún tipo de mezcla de mecanismos de control de precios de medicinas.

La naturaleza del instrumento empleado por los Gobiernos para contener su gasto en salud puede generar un debate entre los laboratorios farmacéuticos que producen las medicinas y sus interlocutores estatales. Un argumento común empleado por la industria de medicamentos es que este tipo de intervenciones estatales afecta los incentivos a la innovación e interfiere con el libre desarrollo de la competencia y con las dinámicas naturales de los mercados. Los segundos argüyen, no sin razón, que el acceso a la salud es un derecho de los ciudadanos, y que, bajo sustento jurídico, el uso de mecanismos de contención del gasto—efectuado no sólo en la industria farmacéutica sino también en otras, de entre las que destaca la alimenticia—ha sido empleado en el pasado para generar alguna forma de contención del gasto financiado por el erario. Como ocurre en todo debate, ambas partes tienen algo de razón, y lo que se espera de las interacciones constantes entre unos y otros es

alcanzar un punto en que las compañías encuentren alicientes a la producción de medicamentos—de lo contrario, los desabastecimientos generados podrían poner en riesgo incluso las metas nacionales de protección a la salud pública—con las garantías de acceso farmacéutico que el Gobierno por ley les debe a sus ciudadanos.

Sin embargo, el debate no se limita a pagadores y productores farmacéuticos, sino que también se extiende a productores farmacéuticos de medicamentos con patentes y a productores farmacéuticos de medicamentos competidores. En este último frente del debate, una de las discusiones más álgidas está dada por la manera en que deben definirse los mercados relevantes que serán regulados. Los productores con patentes propenden por una regulación efectuada a través de clasificación por código único de medicamento (CUM) y los productores de medicinas bioequivalentes por regulación por *principio activo*.

El presente trabajo estudia ¿cuáles fueron los efectos que generó la regulación del precio de la *molécula* de pregabalina, en el *canal comercial*, aplicada en Colombia durante 2014, en el mercado de la pregabalina y en el de sus moléculas sustitutas? La pregabalina fue desarrollada por Pfizer en 1990 bajo el nombre de Lyrica como un tratamiento para la epilepsia, sin embargo, sus efectos para esta indicación no fueron muy efectivos, caso contrario al del tratamiento de dolores neuropáticos (dolores por daños en los nervios causados por el cáncer, la diabetes, entre otras) en que la *molécula* demostró su verdadera valía.¹ Se van a revisar los efectos sobre las participaciones de mercado, en los volúmenes vendidos de ésta, en el número de *CUMS*, en el número de competidores, en el precio relativo y el IHH.

Colombia inició la regulación de precios de sus medicinas desde aproximadamente 1988. La Ley 81 creó la política de precios definiendo las entidades encargadas de regular el precio de determinados bienes y servicios. Si bien esta regulación suponía un primer paso para refrenar los gastos en salud, como cualquier primer ejercicio presentaba aún muchos vacíos. En ese momento no se asignó a ninguna entidad la responsabilidad de regular el precio de los medicamentos. Por lo tanto, en 1993 la Ley 100 crea la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, y la encarga de establecer la política y los mecanismos de control de precios a los medicamentos.

Hasta 2006, la Comisión se limitaban a la revisión de precios sin tener potestades ejecutivas. A través de la Circular 04 /2006 se establecieron las bases técnicas de la primera metodología de control de precios de las medicinas y se definió que todos los medicamentos estaban sujetos a un régimen de libertad vigilada, salvo aquellos que se regularan expresamente, y encargó al Ministerio de Salud la creación del sistema de información de precios de medicamentos (*SISMED*), entre otras disposiciones. Dicha Circular fue el instrumento usado por la Comisión para realizar cuatro regulaciones directas de precios de medicamentos, hasta que fue sustituida en 2013 por una nueva metodología, contenida en la Circular 03 de 2013,

¹ Pfizer empezó a promocionar a Lyrica como un medicamento efectivo para tales dolencias, a pesar de que el medicamento no había recibido autorización sanitaria para tal uso. Por realizar ventas de ésta en dichas condiciones, en el año 2009, Pfizer debió pagar, en Estados Unidos, una multa de 2.300 millones de dólares, la más alta de la historia.

que introducía la adopción, entre otras cosas, de un precio de referencia internacional (PRI), adoptado como criterio para la fijación de un precio techo. En un ejercicio posterior de aplicación de esta nueva metodología, nace la Circular 01 de 2014, que regula el precio de la *molécula* pregabalina, el tema central de este trabajo. Es importante tener en cuenta que la pregabalina no es un medicamento OTC al que se le pueda hacer publicidad. Este tipo de medicamentos específicos, generalmente, se consumen por prescripción del médico tratante, ello indudablemente influencia la decisión del paciente, en este caso el consumidor.

A pesar de lo anterior, en la actualidad el *ATC* de la pregabalina, nunca fue actualizado y la categoriza como un medicamento utilizado para tratar la epilepsia. Sin embargo, su uso farmacológico es el de tratar los dolores neuropáticos. Teóricamente, la pregabalina debería emplearse para tratar la epilepsia, pero su uso efectivo se demuestra en el manejo de neuropatías. En medicina se utiliza el sistema de revisión sistemática, para medir el nivel de recomendación de los medicamentos para cierto tratamiento. Esta revisión mide la eficacia terapéutica de varios medicamentos en una indicación médica y basándose en la efectividad comprobada de acuerdo con estudios clínicos controlados y aleatorizados disponibles, los categoriza según la recomendación para el tratamiento. Para el caso de dolores neuropáticos, Finnerup Nanna et al (2016) realizaron una revisión sistemática que arrojó a la pregabalina como recomendación de primer nivel para su tratamiento, seguida por la duloxetina, el gabapentin y el tramadol. Sin ser estrictamente sustitutos terapéuticos—pues tal término se encuentra ausente en los debates médicos—puede considerarse que la pregabalina, la duloxetina, el gabapentin y el tramadol son alternativas las unas de las otras en el tratamiento de una patología neuropática.

De lo anterior se desprende que la regulación de precio en Colombia es un ejercicio que se viene realizando con algo de antigüedad, que la pregabalina ha sido regulada por una metodología que utiliza la referenciación internacional de precios como herramienta para la fijación de un precio techo, y que entre las alternativas a la pregabalina figuran otras *moléculas*, antes mencionadas. Los debates alrededor de la regulación de precios son varios e intensos, y de ellos derivan gran cantidad de inquietudes, de entre las que algunas fueron esbozadas en párrafos pasados.

El presente documento iniciará realizando una revisión de literatura, para luego pasar a describir el mercado de la pregabalina en Colombia. Paso seguido se hará una descripción de los datos encontrados para la investigación y se explicará el modelo econométrico a seguir. En esta parte se detallan los casos que se van a evaluar. Por último, se muestran los resultados de la investigación, de los que se destaca la evidencia estadísticamente significativa que muestra una reducción en el precio relativo entre los medicamentos de marca y lo genéricos, la reducción de la cuota de mercado de los medicamentos de marca y un aumento en la competencia evidenciada por el aumento en el número de competidores y una reducción de Índice de Herfindahl.

Para responder la pregunta planteada se va a utilizar la metodología de control sintético; este método proporciona una forma sistemática de elegir unidades de comparación en estudios de casos comparativos. Esta sistematización permite tener precisión en la inferencia cuantitativa en estudio comparativos de muestras pequeñas como menciona Abadie et al (2014). Con esta

metodología se construye una pregabalina sintética que permitirá estimar el contrafactual. Esta metodología desarrolla un individuo sintético que representa un resultado no observable, es decir representa lo que le hubiera sucedido a un individuo tratado si no hubiese recibido el tratamiento, para efectos de este trabajo el individuo tratado es la pregabalina y el tratamiento es el control de precios que se le realizó a esta *molécula*.

El presente estudio es una de las primeras aproximaciones que se ha hecho en el *canal comercial*, ya que los estudios anteriores generalmente se han enfocado en el *canal institucional*. Sin embargo, esta investigación pretende ver los efectos de un control de precios de medicinas en la competencia del *mercado comercial*, en él cual se evidencia el comportamiento del consumidor final, aspecto que no se ha estudiado antes.

Adicionalmente, será un estudio que se enfocará en un mercado específico, lo que tampoco se ha evaluado en el caso colombiano. Otro aporte importante, es que para escoger el grupo de control se utilizó el uso médico que se le da a los medicamentos y no el código ATC como usualmente se hace. Esto fue posible, ya que al reducir el estudio era fácil identificar el verdadero uso del medicamento. Así se corrigen errores como el de la pregabalina, cuyo ATC establece su indicación como para la epilepsia, sin embargo, se receta para los dolores neuropáticos.

Es importante tener en cuenta que esta es la primera vez que se usa la metodología de control sintético para estimar los efectos de una regulación al precio de un medicamento. Este es uno de los aportes más importantes y será el punto de partida para futuras investigaciones.

Los resultados sugieren que la regulación al precio de la pregabalina en el 2014 tuvo un efecto en la competencia del *mercado comercial*. Esto se refleja en una reducción de la cuota de mercado de los *medicamentos de marca*, los cuales bajaron su precio y disminuyeron el porcentaje de volúmenes vendidos respecto a los *medicamentos genéricos*. Adicionalmente, el IHH se reduce y ello se acompaña de un aumento en el número de competidores.

Para facilitar la comprensión de todo lo expuesto en este trabajo, se incluye, al final del documento, un glosario que explica el significado o el sentido que tienen los diferentes términos técnicos empleados en el desarrollo de la investigación. Estos términos se incluyen en el documento utilizando un estilo de cursivas.

Literatura de evaluación de controles de precios

Los diferentes estudios realizados en torno a los efectos de la regulación de precio se han enfocado en revisar los efectos que esta política ha causado en las variables de ingresos, gasto del gobierno e innovación por parte de los *originator*. Adicionalmente, existen muy pocos estudios de los efectos que han tenido las diferentes regulaciones en los países latinoamericanos.

Aronsson et al (2001) investigan el efecto que tiene la entrada de *medicamentos genéricos* sobre la cuota de mercado de los *medicamentos de marca*. El trabajo, identificó una reducción en la cuota de mercado de los *medicamentos de marca* en cinco países europeos. De este trabajo se toma la idea de revisar la cuota de mercado de los *medicamentos de marca*.

Sood et al (2009) encontraron que la regulación del precio de un medicamento no, necesariamente, afecta, de manera significativa, los ingresos de las firmas. Este trabajo permite reconocer los diferentes mecanismos de regulación que existen en el mundo y se relaciona con el presente ya que permite entender la metodología utilizada en el caso colombiano.

En paralelo, Jullien et al (2010) en su investigación evaluaron el efecto en el largo plazo de los precios de referencia en la innovación, y encontraron que la imposición de precios techo puede retrasar los nuevos desarrollos. La metodología de precio techo es similar a la utilizada en el caso colombiano.

El trabajo de Schulenburg et al (2011) descubrió, en sus trabajo, que la entrada de *medicamentos genéricos* en el mercado no afecta el precio de los *originator*, y que el precio de éstos se afecta cuando los generéricos bajan su precio, en el largo plazo.

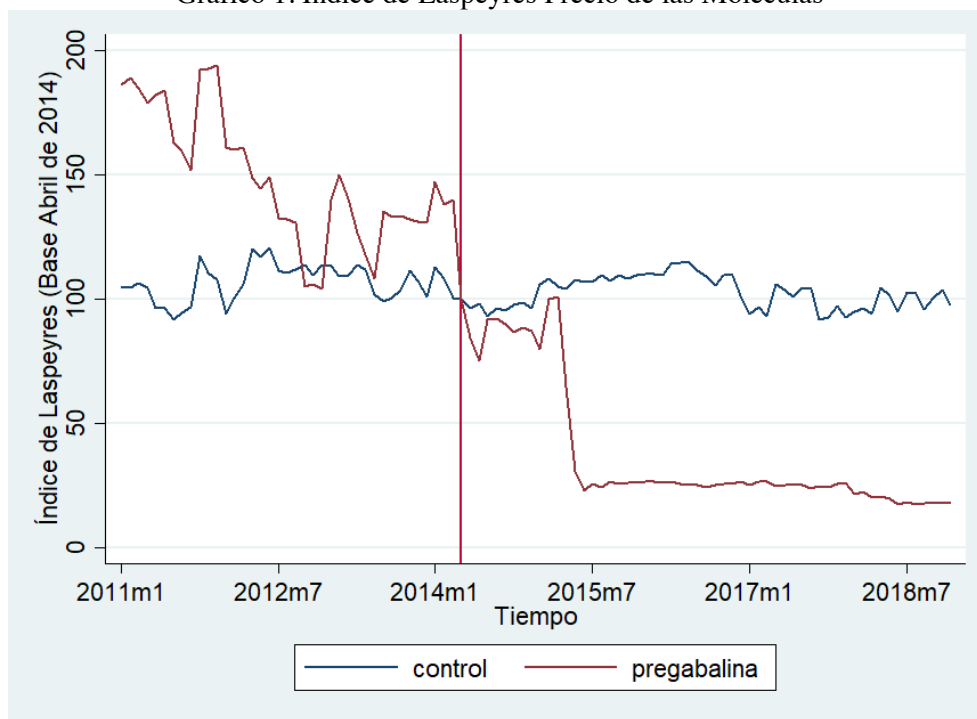
Prada *et al* (2018) encontraron que, a pesar de la disminución de precios a los medicamentos, el gasto del Gobierno colombiano aumentó considerablemente. A diferencia de éste, el presente trabajo tiene un enfoque en las transacciones realizadas con gasto de bolsillo entre particulares, conocidas como transacciones en *canal comercial*, que ha sido muy poco analizado.

Contexto mercado de pregabalina en Colombia

En el *canal comercial* del mercado de pregabalina se reportan los precios de los medicamentos que los laboratorios venden a los distribuidores de diferente índole y el precio que estos últimos cobran al consumidor final. Sin embargo, se usarán los datos reportados por los laboratorios pues “estas entidades son las que presenten una mejor calidad en la información reportada” (Ministerio de Salud, 2018).

Para que las variaciones en los precios fueran comparables entre la pregabalina y las *moléculas* controles, las cuales se desarrollarán más adelante, se construyó un índice de precios de Laspeyres con base abril de 2014 (igualando a 100 el precio de la molécula), momento en el que se reguló la pregabalina.

Gráfico 1. Índice de Laspeyres Precio de las Moléculas



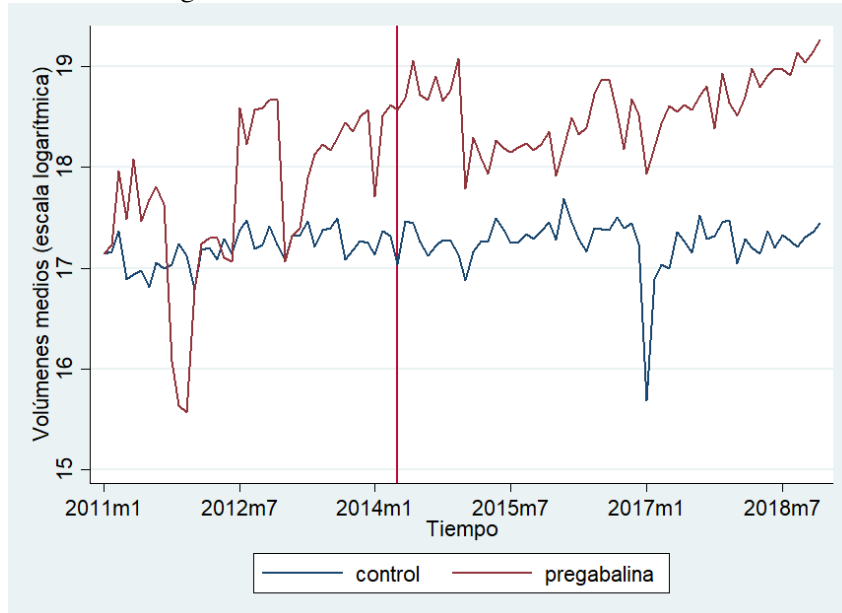
Fuente SISMED

El Gráfico 1 evidencia que después de la regulación del precio de la pregabalina su precio disminuyó en relación con el precio de las *moléculas* control. Se observa que el precio de la pregabalina vuelve a caer en el año 2015, esto se puede explicar a un ajuste de precios que realicen los productores de pregablinas no reguladas.

Es importante recordar que los precios evaluados corresponden a las transferencias que los laboratorios hacen en el *canal comercial*, esto es, las ventas que las compañías farmacéuticas realizan a los diferentes distribuidores, pues no es usual que los laboratorios le vendan al consumidor final. Sin embargo, el precio que recibe el consumidor final nos es muy superior al reportado por los laboratorios, dado que la ley sólo permite cobrar un excedente

equivalente al costo de distribución (Circular 07 de 2019 de la CNPMDM). Por lo tanto, las droguerías y demás actores que ejerzan el rol de distribuidor no podrán hacer cargos elevados al consumidor final.

Gráfico 2. Logaritmo de los Volúmenes consumidos de las Moléculas



Fuente SISMED

Los volúmenes de venta son muy volátiles, pues dependen del abastecimiento que realicen los diferentes participantes del mercado. Por lo tanto, para disminuir la volatilidad se construyó el Gráfico 2 con los logaritmos de dichos volúmenes. Los volúmenes de ventas evidencian que en la pregabalina hay un pequeño aumento esperable por la regulación, efecto que será medido de manera detallada con el presente trabajo. Por el contrario, las *moléculas* que no fueron reguladas dejan ver unos volúmenes constantes a lo largo del tiempo, que no se ven afectadas por la regulación.

Como se indicó, se enfatizará en el efecto que tuvo la regulación al precio de la pregabalina en su respectivo mercado. La regulación de los precios de las medicinas en Colombia presenta una particularidad. El control se efectúa, no por *principio activo* del medicamento, sino por Código Único del Medicamento (CUM).

Adicionalmente, para entender el uso médico de la pregabalina se tomó la revisión sistemática realizada por Finnerup Nanna et al (2015) respecto al tratamiento de los dolores neuropáticos. Esta revisión categorizó los medicamentos por líneas de recomendación para el tratamiento de neuropatías. En la primera línea de recomendación, se encuentra la pregabalina, la venlafaxina, la duloxetina y el gabapentin. En la segunda línea, se encuentra el tramadol. En paralelo, dicha revisión sistemática definió medicamentos en tercer nivel de recomendación y otros con cero evidencias médicas para el manejo de los dolores neuropáticos, estos últimos los categorizó como no concluyentes.

Como se comentó previamente, se buscará aquí determinar cómo afectó la regulación estatal sobre los precios al mercado de la pregabalina. En primer lugar (i), se revisará lo sucedido con el precio relativo, entendido como el precio promedio de los *medicamentos de marca* sobre el precio de los *medicamentos genéricos*. Esta variable nos permitirá evaluar la respuesta de los laboratorios productores de *medicamentos genéricos*, que no fueron regulados, respecto a la regulación de los *medicamentos de marca*. En segundo lugar (ii), se va a analizar el efecto en la cuota de mercado de los *medicamentos de marca*, ya que la regulación disminuye su precio, hecho que puede traer consigo cambios en las decisiones de los pacientes, quienes a pesar de recibir la prescripción del médico pueden elegir la marca del medicamento de su preferencia, la cual se puede influenciar por el precio que encuentran en el momento de buscar el medicamento. Este es un tema que se debe tratar con cuidado, ya que la decisión es influenciada por tres. En tercer lugar (iii), se va a estudiar la evolución de la concentración del mercado aproximada con el Índice de Herfindahl (IHH).² En cuarto lugar (iv), se va a revisar es el efecto de la regulación sobre el número de competidores. Por último (v), se pretende revisar si la disminución del precio por la regulación tuvo efectos en el volumen de las cantidades consumidas.

² El IHH se obtiene de sumar los cuadrados de las cuotas de mercado de cada uno de los competidores. El valor máximo que puede tomar es de diez mil, para el caso de un mercado con un solo competidos que tenga el 100% del mercado. En el caso colombiano, los mercados de medicamentos con IHH mayores o iguales a 2500 son objeto de regulación, sin ser el único criterio de regulación.

Datos

Los datos serán tomados del *SISMED* que tiene información mensual disponible desde el 2007, sin embargo, solo está digitalizada desde el 2010, y tan solo a partir del 2011 se puede encontrar de manera más detallada. La base de datos consultada contiene el total de las *moléculas* que se comercializan en Colombia. Sin embargo, se tomará la pregabalina y otras ocho de ellas que son utilizadas para terapias similares a las de la pregabalina para emprender la investigación. El proceso de selección de moléculas se describirá más adelante.

Para el manejo de los datos, se realizó una agregación por *ATC*, es decir se sumaron de manera ponderada las diferentes variables para cada *molécula*; de esta manera cada una de ellas tiene una observación en cada periodo. Por lo tanto, cada *molécula* se agregó de manera que ella es solo una observación mensual que represente todo el mercado de esta (ventas, volúmenes, precio promedio, cuotas de mercado). Los datos encontrados corresponden a precios corrientes, por lo tanto, se realizó una deflactación de los mismos con el IPC de medicamentos base 2008, para evitar variaciones de precios en el momento de realizar el análisis. Adicionalmente, para obtener el precio por molécula se realizó un promedio ponderado del mismo asignándole un peso correspondiente a sus cantidades vendidas.

Para poder sumar las diferentes presentaciones comerciales y manejarlas, se encontró la cantidad por miligramos que contenía cada presentación y se agregó por *principio activo* como se había comentado. Por último, para obtener la cuota de mercado se sumaron los volúmenes vendidos por los *medicamentos de marca* en el *principio activo* i en el tiempo t y se dividieron entre los volúmenes totales de ese *principio activo* en el mismo periodo t .

Estrategia empírica

Recientemente, se ha desarrollado un método que crea control sintético estadístico que sirve como contrafactual para un tratamiento observado. Esto permite identificar el efecto del tratamiento comparando los resultados del control sintético construido con el del tratado. Tomando los trabajos de Grier y Maynard (2016), y Abadie et al (2010) se intentará construir un control sintético para hallar el efecto de la regulación en el caso de la pregabalina como lo desarrollaremos más adelante.

Se estimará el efecto de la regulación al precio de la pregabalina sobre la competencia de mercado medido en las participaciones de mercado, el precio relativo, el número de competidores, el volumen vendido y el IHH. Para ello se requiere de un control que indique qué hubiese sucedido con las variables mencionadas de la pregabalina si ésta no hubiese sido regulada. En vista de que no existe un control exacto (no hay datos de la pregabalina no regulada después de abril de 2014) se creó un grupo de control sintetizando el comportamiento de las *moléculas* similares a la pregabalina. Como se explica a continuación siguiendo lo propuesto por Abadie et al (2015). Adicionalmente, se decidió usar el método de control sintético, ya que permitía hacer un mejor emparejamiento que otros métodos como el de Diferencias en Diferencias.

El método del control sintético supone que existen $J + 1$ unidades, en este caso *moléculas*, de las cuales $j = 1$ es la *molécula* tratada, definiendo tratamiento como la regulación de su precio, y las unidades desde $j = 2$ hasta $j = J + 1$ son los controles de comparación, las cuales servirán para hacer una aproximación al contrafactual simulando que la *molécula* de interés no hubiese sido tratada.

Para la metodología se toman, T_0 , periodos previos a la intervención y, T_1 , periodos posteriores a la intervención con $T = T_0 + T_1$. Para el caso del presente estudio, a la pregabalina se le regula el precio, es sometida al tratamiento, en los periodos $T_0 + 1, \dots, T$ y este tratamiento no tiene ningún efecto en los periodos previos a él $1, \dots, T_0$.

Para efectos de este estudio, los términos “*molécula*” y “*unidades*” hacen referencia a lo mismo. Como se comentó, las características de la pregabalina se pueden aproximar de mejor manera por medio de una combinación de *moléculas* no tratadas, o sea no reguladas, que con una sola *molécula* no tratada. Por lo tanto, se define el control sintético como un promedio ponderado entre unidades controles, en este caso *moléculas* que serán definidas más adelante.

El control sintético se representa como el vector $(J \times 1)$ de ponderaciones $W = (w_2, \dots, w_{J+1})'$ donde $0 \leq w_j \leq 1$ para $j = 2, \dots, J$ y $w_2 + \dots + w_{J+1} = 1$.

Dejando X_t como el vector $(k \times 1)$ que contiene las características de la pregabalina, previas al tratamiento, unidad a la que nos queremos acercar tanto como sea posible, y dejando X_t como la matriz $k \times J$ que recolecta los valores, de las mismas variables, de las *moléculas* controles previas al tratamiento.

La diferencia entre las características previas a la intervención, entre la unidad tratada y las unidades controles está dada por el vector $X_1 - X_0W$. Se selecciona un control sintético, W^* , que minimice dichas diferencias. Para $m = 1, \dots, k$, dejando X_{1m} como el valor de la m -ésima variable de la unidad tratada y dejando X_{0m} como el vector $1 \times J$ que contiene los valores de la m -ésima variable de las unidades control.

$$\sum_{m=1}^k v_m (X_{1m} - X_{0m}W)^2$$

Donde v_m es el peso que refleja la importancia relativa que se asigna a la m -ésima variable cuando se mide la discrepancia entre X_1 y X_0W . Esto es verdaderamente importante para que el control sintético reproduzca los valores de las variables con un alto poder predictivo en el *outcome* de interés tomado de la unidad tratada, al final de la sección se detalla qué variables y en qué periodos se toman como las “X” de este ejercicio.

Dejando Y_{jt} como el *outcome* de la unidad j en el momento t y Y_1 como el vector $(T_1 \times 1)$ que contiene los valores del *outcome* posteriores al tratamiento así, $Y_1 = (Y_{1T_0+1}, \dots, Y_{1T})'$. De manera similar, se define Y_0 como la matriz $(T_1 \times J)$, donde la columna j contiene los valores posteriores al tratamiento del *outcome* de las unidades $j + 1$. El estimador del control sintético esta dado como el efecto del tratamiento por medio de la comparación de los *outcomes* posteriores a la regulación entre la unidad tratada, expuesta a la intervención, y el control sintético que no se expuso a la intervención, $Y_1 - Y_0W^*$. Esto quiere decir que, el estimador del control sintético, para el periodo t (con $t \geq T_0$), posterior a la intervención está dado por la comparación entre el *outcome* de la unidad tratada y el *outcome* del control sintético en ese periodo:

$$Y_{1t} - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j Y_{jt}$$

Las variables coincidentes en X_1 y X_0 están destinadas a ser los predictores de los *outcomes* posteriores a la intervención. Estos predictores no están afectados por la intervención.

Con lo anterior, una vez se establezca que la unidad tratada y el control sintético tengan un comportamiento similar en los periodos previos a la intervención, se deducirá que las diferencias posteriores a la intervención serán resultado del tratamiento en sí (Abadie, A. et al. 2015)

La pregabalina sintética, es, simplemente, un promedio ponderado de los otros *principios activos*. Por ejemplo, el número de laboratorios en la pregabalina sintética es un promedio ponderado del número de laboratorios de los *principios activos* controles. Dado que ninguno de los controles fue regulado, el control sintético debe ser independiente de la regulación y sus efectos. Así se asegura que éste sea un buen contrafactual.

La selección de *principios activos* para el control y el peso que se le asigna a cada uno de ellos es muy importante para el desarrollo del control sintético. Se asignan ponderaciones a las *moléculas* de manera que minimicen la diferencia entre el comportamiento de la pregabalina antes de la regulación y el de la pregabalina sintética antes de la regulación. Para ello se impone una restricción en la cual la suma de las ponderaciones es uno y no pueden asignarse ponderaciones negativas. Se evidencian varios casos en los que las ponderaciones son cero.

El éxito del método de control sintético depende de la selección del grupo contrafactual (Grier, K. Maynard, N. 2016). Para ello se deben seleccionar individuos similares al individuo tratado y que no se hayan visto afectados por el tratamiento. Para lograrlo, la selección de las *moléculas* del grupo de control se hizo teniendo en cuenta el uso médico de los *principios activos* y características de mercado.

En adición, el error de predicción cuadrático medio (RMSPE, por sus siglas en inglés), mide la falta de ajuste entre el *outcome* de interés en cada molécula y el control sintético.

$$RMSPE = \left(\frac{1}{T_0} \sum_{t=1}^{T_0} \left(Y_{1t} - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j Y_{jt} \right)^2 \right)^{1/2}$$

Sin embargo, un RMPSE grande no se traduce en un gran efecto del tratamiento si el control sintético no reprodujo de manera acertada los resultados previos a la intervención. Por lo tanto, un RMSPE alto en el periodo posterior a la intervención no significa un gran efecto si el RMPSE también es grande en el periodo previo a la intervención.

Para cada molécula, en todos los *outcomes* de interés, se dividió el RMSPE posterior a la intervención con el RMSPE previo a la intervención. Ello para identificar si el efecto del tratamiento sobre la pregabalina fue considerable de manera que su razón fuera la más alta, lo cual se evaluará más adelante.

Siguiendo a Galiani, y Quistorff. (2016) es importante que, después de estimar el efecto, se revise la significancia estadística del mismo. Se implementó un ejercicio tipo placebo que estima el mismo modelo para las unidades no tratadas, asumiendo que sí lo fueron en el mismo momento. De esta manera, consigue revisar si la distribución del placebo produce efectos tan grandes como los de la unidad tratada. Si los efectos causados son tan grandes como los de la unidad tratada, se puede inferir que el efecto observado se debe a alguna casualidad y no al tratamiento.

Suponiendo que el efecto estimado, para un periodo particular, en la molécula tratada es \hat{a}_{1t} y que la distribución correspondiente a los efectos placebos es $\hat{a}_{1t}^{PL} = \{\hat{a}_{jt} : j \neq 1\}$. Se calcula el p -valor para efectos negativos

$$p - valor = Pr (|\hat{a}_{1t}^{PL}| \geq |\hat{a}_{1t}|)$$

$$= \frac{\sum_{j \neq 1} 1(|\hat{a}_{1t}^{PL}| \geq |\hat{a}_{1t}|)}{J}$$

y el p -valor para efectos positivos

$$p - valor = Pr (\hat{a}_{1t}^{PL} \geq \hat{a}_{1t})$$

Se interpreta como la proporción de unidades de control que tuvieron un efecto estimado al menos tan grande como el de la unidad tratada. Con este test se comprobó la significancia del efecto. Este test realiza múltiples permutaciones para dar consistencia a los resultados.

Después de detallar las metodologías utilizadas, se explicará los criterios de selección del grupo de control.

Se tomó la revisión sistemática ya mencionada, de la cual se definieron los niveles de recomendación de *moléculas* para tratar los dolores neuropáticos. De dicha revisión se tomaron todas las *moléculas* y se fueron dejando de lado algunas siguiendo los siguientes criterios. Primero, se retiraron las *moléculas* con patentes, pues la pregabalina nunca estuvo patentada en Colombia. Segundo, se eliminaron los *principios activos* que hubiesen sido regulados, pues no serían independientes del tratamiento a evaluar. Tercero, se dejaron de lado las *moléculas* con indicaciones negativas para el manejo de los dolores neuropáticos, debido a que difieren de la pregabalina. Cuarto, se dejaron de lado los sustitutos de la pregabalina, ya que estos pueden verse afectados por la regulación. Este grupo de sustitutos no se eliminó de la base, solo se separó para revisar si efectivamente el tratamiento tuvo efectos sobre ellos, pero no se usaron para construir el control sintético. Por último, se eliminaron las *moléculas* que no tuvieran molécula genérica dado que no tenían similitudes al mercado de la pregabalina.

Siguiendo los pasos anteriores se obtuvo un grupo de cinco *moléculas* usadas para el sistema nervioso, que no fueran contrarias a la pregabalina, que no fueran sustitutas de esta y con características de mercado similares a las de la pregabalina. Los *principios activos* obtenidos fueron la lamotrigina, el ácido valpróico, la oxcarbazepina, el clonazepam y la carbamazepina.

Tabla 1. Descripción de las moléculas en el momento del tratamiento

Principio activo	NCUMS	NGENERICS	NLABS	CUMS regulados	Tratamiento
Pregabalina	400	55	13	62	Regulated
Clonazepam	64	20	12	0	Control
Oxcarbazepina	102	20	7	0	Control
Lamotrigina	162	21	14	0	Control
Carbamazepina	85	53	17	0	Control
Ácido valproíco	176	0	13	0	Control
Duloxetina	91	26	7	0	Sustituto
Gabapentin	128	35	15	0	Sustituto
Tramadol	347	192	27	0	Sustituto

Para el presente trabajo se realizó un *collapse* a nivel de *principio activo*. Por lo tanto, cada uno de ellos es una observación sobre la que se tienen datos mensuales desde enero de 2011 hasta diciembre de 2017. La Tabla 1 muestra la realidad de la pregabalina, las *moléculas* controles y las *moléculas* sustitutas en el momento en el que se realizó la regulación, abril del 2014. Como se puede ver todas son producidas por varios laboratorios y tienen diferentes CUMS, de los cuales un buen porcentaje pertenece a CUMS de *medicamentos genéricos*.

Ahora se entrará a definir las ecuaciones con las que se piensa evaluar las diferente variable a revisar. El primer caso (i) a evaluar es el precio relativo entre *medicamentos de marca* y *medicamentos genéricos*. Como hemos comentado, los CUMS regulados son de *medicamentos de marca*. Por lo tanto, se va a revisar qué sucede entre la razón del precio entre los *medicamentos de marca* y los *medicamentos genéricos*, esto nos permitirá saber la reacción que tuvieron los productores de CUMS no regulados y permitirá empezar a entender los siguientes casos.

$$\ln\left(\frac{p_{1t}^m}{p_{1t}^g}\right) - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j \ln\left(\frac{p_{jt}^m}{p_{jt}^g}\right)$$

Debido a la volatilidad de esta variable se medirá en escalas logarítmicas. Esta variable se define para el *principio activo* i en el momento t . En este caso se usaron datos mensuales de precio relativo desde septiembre de 2013.

El segundo caso para estimar (ii) busca encontrar el efecto del tratamiento en la cuota de mercado (M) de los *medicamentos de marca* en el mercado de dicho *principio activo*. M se calcula como la razón entre el volumen vendido los *medicamentos de marca* del *principio activo* i en el momento t y el volumen total vendido por los diferentes tipos de medicamento

(*medicamentos de marca* más *medicamentos genéricos*) del mismo *principio activo* en el mismo momento.

$$M_{1t} - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j M_{jt}$$

Recordemos que la regulación se hizo en abril del 2014. Para este caso se utilizará *M* desde junio del 2013, así se tienen datos de 10 periodos previos a la regulación (tratamiento) y el periodo posterior es igual al de todas las otras variables hasta diciembre del 2017. Para seguir comprobando las hipótesis del presente trabajo, se plantea un tercer caso que busca identificar el efecto del tratamiento sobre el *IHH* (iii).

$$IHH_{1t} - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j IHH_{jt}$$

Esta medida de concentración de mercado permitirá evaluar y robustecer el análisis respecto a los efectos de la regulación en la competencia. Para esta estimación se usan datos mensuales de *IHH* desde enero de septiembre de 2012.

El número de competidores es otro de los *outcomes* de interés; éste medido como el número de laboratorios que producen la *molécula*, buscando probar la hipótesis (iv), para este caso se tienen datos desde enero del 2011.

$$NLABS_{1t} - \sum_{j=2}^{J+1} w * _j NLABS_{jt}$$

La entrada de un laboratorio en un mercado toma cierto tiempo. En esta investigación se identificaron dos barreras para dicha entrada. La primera es que el laboratorio debe desarrollar la producción de la *molécula* realizando estudios de estabilidad que exigen las entidades regulatorias. La segunda es que el laboratorio debe conseguir los permisos de producción, los cuales son posteriores al desarrollo de la *molécula*. Esto toma cierto tiempo, por lo tanto, un laboratorio que decida entrar en un mercado requerirá, como mínimo, de alrededor de un año para hacerlo. Para contrarrestar ese efecto, se realizó un anticipo de doce periodos (meses) de esta variable, de manera que en el periodo *t* se reflejaran los laboratorios del periodo *t + 12*, ya que seguramente la decisión de entrar fue tomada en el periodo *t*.

Para finalizar el análisis de este estudio se realizará una última comparación (v) que permita medir los efectos de la regulación en los volúmenes vendidos. Esta variable presenta múltiples variaciones, por lo tanto, se medirá en escalas logarítmicas.

$$\ln(V_{1t}) - \sum_{j=2}^{J+1} w * j \ln(V_{jt})$$

Los cinco casos propuestos se evaluarán de manera independiente, comparados contra la pregabalina sintética que ya se comentó. Adicionalmente, se correrán los modelos en los cuales se compararán los sustitutos de la pregabalina contra los controles identificados para ella, lo anterior para identificar si hubo efectos de la regulación sobre los sustitutos.

Todos los ejercicios realizados para este trabajo se realizaron en Stata, siguiendo los comandos de `synth` y `synth_runner`. Para estos comandos se establece el *outcome* de interés, detallando los periodos previos a la regulación (tratamiento). Adicionalmente se agregan todas las otras variables para que el algoritmo tome la mayor cantidad de características y construya un control sintético robusto.

Resultados sobre el mercado de la pregabalina

Como se mencionó anteriormente el modelo ajusta las ponderaciones de acuerdo con su parecido con la pregabalina. La Tabla 2 muestra las ponderaciones de cada *molécula* en la pregabalina sintética, ello para cada una de las variables de interés.

Tabla 2. Ponderaciones de las moléculas en la Pregabalina sintética

Principio activo	(i) <i>ln</i> (P relative)	(ii) <i>M</i>	(iii) <i>IHH</i>	(iv) <i>NLABS</i>	(v) <i>ln</i> (volumen)
Carbamazepina	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06
Clonazepam	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Lamotrigina	0.72	0.57	0.60	0.71	0.59
Oxcarbazepina	0.28	0.43	0.40	0.29	0.36
Ácido Valpróico	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Media Pregabalina	3.24	0.92	0.67	11.54	17.72
Media Pregabalina sintética	1.97	0.87	0.60	11.38	17.64

Como se evidencia en la Tabla 2 las ponderaciones de cada *molécula* en la pregabalina sintética cambian dependiendo de la variable en cuestión. Esto debido a que la metodología ajusta las ponderaciones de acuerdo a las necesidades de cada variable y así disminuye las diferencias entre la pregabalina y la pregabalina sintética previo al tratamiento, esto es, a la regulación. Sin embargo, se evidencian *moléculas* con muy poca o ninguna ponderación. Esto ya deja entrever que, a pesar de la selección que se hizo, su coincidencia, en el comportamiento de los outcomes de interés, con la pregabalina no era tan precisa como se esperaba. Se puede evidenciar un peso muy considerable de la lamotrigina y a la oxcarbazepina.

Se evidencia que las medias de la pregabalina y la pregabalina sintética son muy cercanas en todas las variables a evaluar, lo que demuestra que el modelo logró crear una pregabalina sintética factible y coherente, que redujeran al máximo las diferencias entre las dos.

Como se comentó anteriormente, se realizó el test placebo para todos los casos. Los resultados son significativos para la cuota de mercado de los *medicamentos de marca*, el número de laboratorios y el precio relativo. Adicionalmente, el efecto para el IHH es significativo en algunos períodos, pero no es concluyente. Lo mismo ocurre con el logaritmo del volumen.

Tabla 3: efectos de la política de regulación de precios en la Pregabalina

	(i)	(ii)	(iii)	(iv)	(v)
periodo	<i>ln(P)</i>	<i>M</i>	<i>IHH</i>	<i>NLABS</i>	<i>ln(V)</i>
Efecto año 1	-2.03	-0.12	-750	3.00	0.60
Efecto año 2	-2.79	-0.32	-338	5.01	0.10
Efecto año 3	-2.63	-0.29	-797	5.89	0.32
Efecto año 4	-2.59	-0.40	-2128	8.66	0.54
Efecto medio	-2.63	-0.30	-1018	6.14	0.38

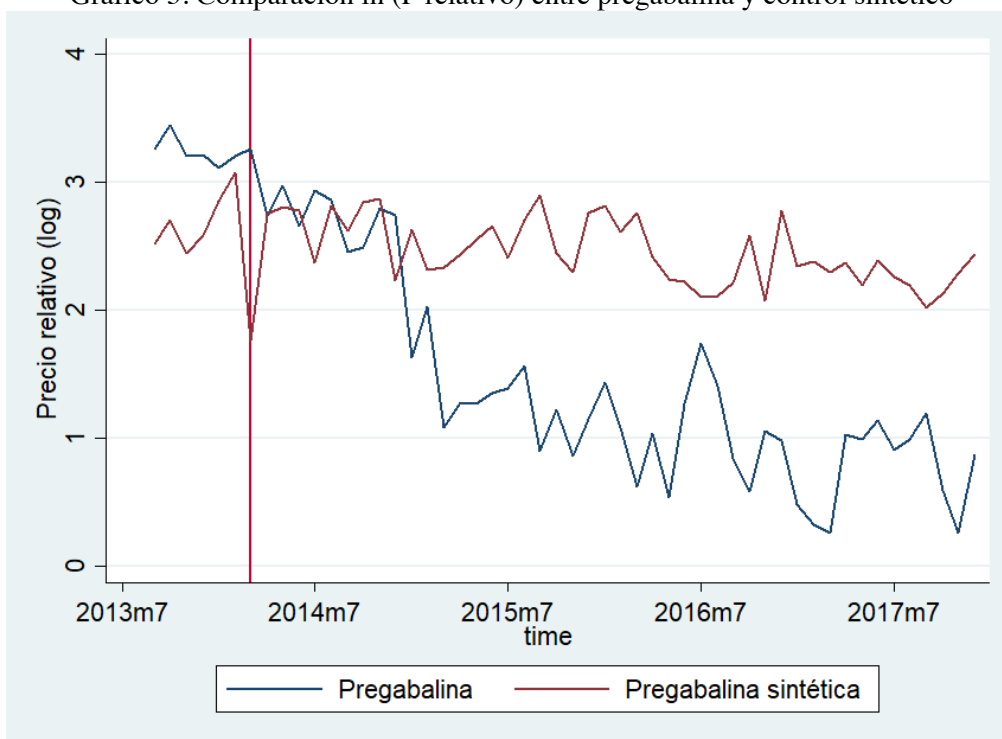
La Tabla 3 expone los efectos anuales y el efecto medio de la política de regulación de precios sobre la pregabalina en los seis *outcomes* de interés. En primer lugar, se evidencia que los resultados tienen el mismo signo en todos los años, lo cual es importante, pues deja ver que el efecto tuvo una dirección consistente. Ahora se entrará en detalle a revisar los *outcomes* de manera individual.

En los anexos se adjuntaron, para facilitar la lectura, los resultados de los Test placebo donde se evidencia los p-valores de los diferentes casos. Tabla 8 (Test placebo pregabalina vs controles) y en la Tabla 10 (Test placebo sustitutos vs controles).

(i) Logaritmo del Precio Relativo entre *medicamentos de marca* y *medicamentos genéricos*

Respecto al precio relativo, correspondiente a la hipótesis (i), el algoritmo construyó una pregabalina sintética que contenía en un 72% el *principio activo* lamotrigina y 28% de oxcarbazepina, tal como se evidencia en la Tabla 2.

Gráfico 3. Comparación $\ln(P \text{ relativo})$ entre pregabalina y control sintético



Como se evidencia en el Gráfico 3, el ajuste del control sintético no es tan cercano como sí sucedió en otros casos. Esto se debe a características del mercado que se deben entrar a identificar con mayor detalle. Ello se ratifica con la media de la pregabalina y la pregabalina sintética, las cuales no son muy cercanas.

Sin embargo, el Gráfico 3 permite pensar que la regulación al precio de la pregabalina sí generó algún efecto sobre el precio relativo. Esto indica que los *medicamentos de marca* redujeron su precio a causa de la regulación en niveles mayores de los que demostraron los *medicamentos genéricos*. Ello se evidencia en la Tabla 3, en la cual se muestra que para todos los periodos el signo del efecto fue negativo.

Adicionalmente, en el momento de la regulación, abril del 2014 el precio promedio de la pregabalina de *marca* era de 0.2 pesos por cada miligramo y el de la pregabalina *genérica* era de 0.013 pesos por cada miligramo, es decir que la pregabalina de *marca* era, en promedio, 15.4 veces mas cara que la pregabalina *genérica*. Esta relación disminuyó

considerablemente, a finales del 2017 la pregabalina de *marca* solo costaba entre 1.3 y 2 veces más que la pregablina *genérica*.

El Test de placebo (Tabla 8) realizado para este caso permite verificar que los efectos son significativos y sí se deben a la regulación, ya que, en una mayoría considerable de periodos, los p-valores tienden a cero. De allí se desprende que la probabilidad de que las otras *moléculas* tuvieran un precio superior al de la pregabalina era muy bajo.

Tabla 4: $\ln(P \text{ relative})$ (i) ratio anual y medio post_RMSPE/pre_RMSPE

Molécula	RMSPE		RMSPE posterior				Ratio				
	previo	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio
Lamotrigina	1.19	0.46	0.70	0.85	0.33	0.63	0.39	0.59	0.71	0.27	0.53
Ácido Valpróico	4.48	4.62	4.49	3.60	3.39	4.12	1.03	1.00	0.80	0.76	0.92
Oxcarbazepina	0.48	0.47	0.58	0.57	0.31	0.50	0.97	1.19	1.19	0.63	1.04
Clonazepam	1.52	2.01	1.79	1.56	1.66	1.78	1.32	1.18	1.02	1.09	1.17
Pregabalina	0.79	0.53	1.39	1.55	1.48	1.31	0.67	1.76	1.95	1.86	1.65
Carbamazepina	0.31	0.40	0.39	1.09	1.02	0.80	1.26	1.25	3.45	3.24	2.54

Los resultados de la Tabla 4 no son del todo concluyentes, sin embargo, es aún posible realizar un examen de estos, cuidadosamente. La ratio mayor de RMSPE posterior y RMSPE previo, fue el de la carbamazepina. Ello quiere decir que esta fue la *molécula* que más se alejó del control sintético. Sin embargo, retomando la Tabla 2, se puede ver que dicha molécula no fue tenida en cuenta a la hora de calcular el control sintético, ya que su ponderación fue de cero. Esto se debe a que no tuvo comportamientos similares a los de la pregabalina en los periodos previos a la regulación en esa *outcome* en particular.

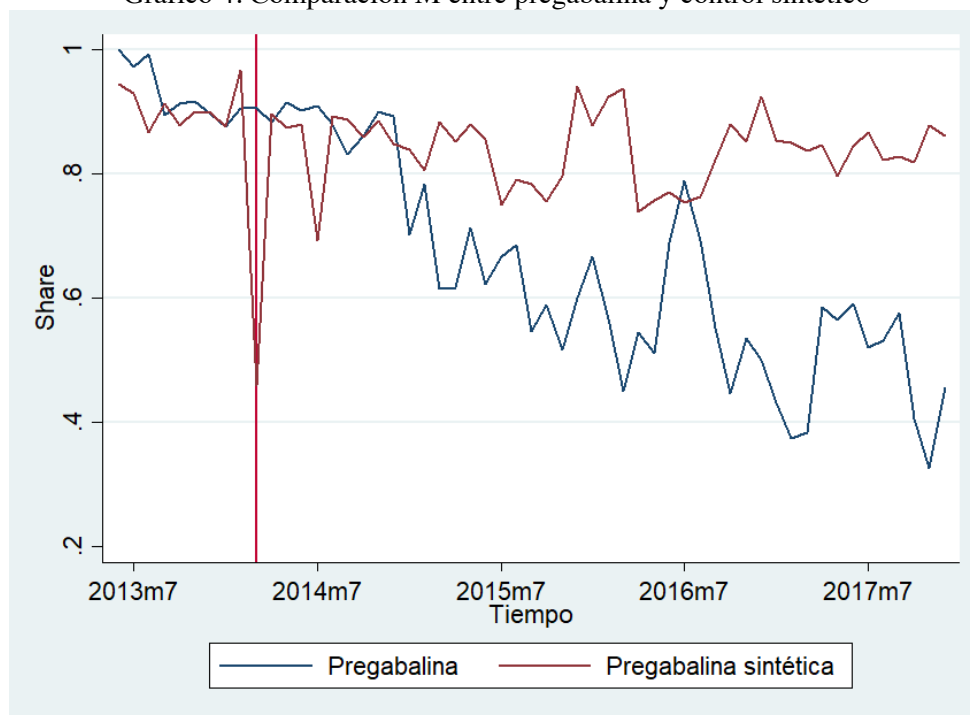
Adicionalmente, el test de placebo mostró significancia estadística en varios periodos, ya que los p-valores dejaban saber que la probabilidad de que el efecto de las otras *moléculas* fuera mayor al efecto de la pregabalina tendía a cero.

Revisando la Tabla 3 se puede ver que los efectos sobre el precio relativo son constantes y negativos en todos los periodos. Esto, como ya se mencionó, permite saber que los productores de *medicamentos genéricos* no ajustaron el precio de éstos en la misma proporción que los productores de *medicamentos de marca* quienes tuvieron que ajustar el precio por efectos de la regulación.

(ii) **Cuota de Mercado (M) de los Medicamentos de Marca**

Para el caso de la cuota de mercado, hipótesis (ii), cuando se aplicó el algoritmo, éste creó una pregabalina sintética que está compuesta por 57% de lamotrigina y 43% de oxcarbazepina. Adicionalmente, como se muestra en la Tabla 2, la media de la pregabalina es de 0,92 y de la pregabalina sintética es de 0,87 de cuota de mercado de los *medicamentos de marca*.

Gráfico 4. Comparación M entre pregabalina y control sintético



La cuota de mercado de los medicamentos de marca es el *outcome* con resultados más significativos. Los *p*-valores son significativos en la mayoría de los periodos como se observa en la Tabla 8.

Como se evidencia en el Gráfico 4, la pregabalina sintética logra ajustarse a la pregabalina en el periodo previo, evidenciando un efecto negativo en *M*, en el periodo posterior al tratamiento.

Este resultado arremete con la intuición general, pues al reducir los precios de un bien se espera que su consumo respecto a sus sustitutos, como lo son la pregabalina genérica, aumente; sin embargo, sucede lo contrario. Este resultado coincide con resultados encontrados por Aronsson et al (2001). Quienes realizan un estudio sobre el efecto que tiene la referenciación de precio de los medicamentos en el caso sueco. En dicho estudio demuestran que la referenciación de precio de medicamentos tiene un efecto negativo sobre

la cuota de mercado de los medicamentos de marca, este efecto es mayor cuando la diferencia de precio entre los *medicamentos de marca* y los *medicamentos genéricos* es más grande.

Tabla 5: M (ii) ratio anual y medio post_RMSPE/pre_RMSPE

Molécula	RMSPE		RMSPE posterior				Ratio				
	previo	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio
Lamotrigina	0.21	0.11	0.11	0.09	0.04	0.10	0.53	0.55	0.44	0.18	0.46
Carbamazepina	0.69	0.45	0.61	0.75	0.66	0.63	0.66	0.89	1.08	0.96	0.92
Ácido Valpróico	0.29	0.23	0.28	0.32	0.28	0.28	0.80	0.96	1.10	0.99	0.98
Clonazepam	0.12	0.06	0.05	0.17	0.18	0.13	0.50	0.46	1.40	1.55	1.10
Oxcarbazepina	0.08	0.07	0.07	0.13	0.14	0.11	0.91	0.98	1.78	1.85	1.45
Pregabalina	0.15	0.11	0.23	0.33	0.36	0.28	0.73	1.56	2.19	2.40	1.84

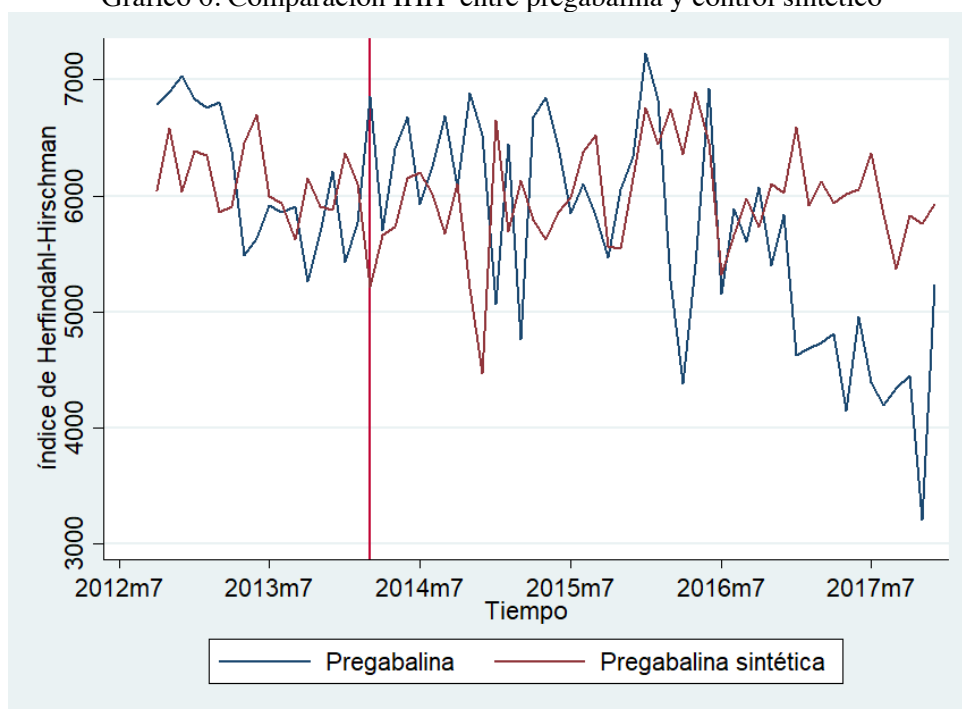
No hay suficiente evidencia para concluir las razones de este efecto. Una de las posibles razones es que los *medicamentos de marca* sean *positional goods*; por lo tanto, las reducciones considerables en el precio de éste lleven a que perder ese estado aspiracional y se convierta comparable con los *medicamentos genéricos*, dejándolos en un mismo nivel en el que su precio sería determinante y no el *status* que podrían dar anteriormente.

La Tabla 5 muestra que los resultados son robustos, esto debido a que, en el caso de la pregabalina, la ratio entre el RMSPE posterior al tratamiento y el RMSPE previo al tratamiento es el más alto de todos, en todos los periodos evaluados. Lo que evidencia, que la pregabalina es el medicamento que, posterior al tratamiento, es el que más se aleja del control sintético. Por lo tanto, se puede decir que el efecto medio calculado de -0.3, evidenciado en la Tabla 3 sobre la cuota de mercado de los *medicamentos de marca* es consistente y se acentúa con mayor fuerza en el último periodo, quizás porque los consumidores realizan una transición progresiva y no un cambio brusco e inmediato.

(iii) Índice de Herfindahl

Respecto al índice de Herfindahl, caso (iii), la Tabla 2 muestra que el control sintético construido por el algoritmo está compuesto por 60% de lamotrigina y 40% de oxcarbazepina. Los resultados del test placebo consignados en la Tabla 8 demuestran que los efectos de esta estimación son estadísticamente significativos, ya que los p-valores tienden a cero en casi todos los periodos indicando que la probabilidad de que el efecto en este *outcome* para las otras moléculas sea mayor al efecto de la pregabalina tiende a cero.

Gráfico 6. Comparación IHH entre pregabalina y control sintético



En el Gráfico 6, se puede observar que el efecto toma un tiempo en acentuarse, esto va de la mano con los resultados de la Tabla 3, donde se expone un efecto negativo con mayor impacto en el cuarto año posterior al tratamiento. Como se ha comentado en los otros *outcomes* observados los efectos toman tiempo en observarse.

Tabla 6: *IHH* (iii) ratio anual y medio post_RMSPE/pre_RMSPE

Molécula	RMSPE		RMSPE posterior				Ratio				
	previo	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio
Ácido Valpróico	1,615	1,387	882	1,154	1,512	1,266	0.86	0.55	0.71	0.94	0.78
Lamotrigina	1,095	858	886	1,118	955	972	0.78	0.81	1.02	0.87	0.89
Clonazepam	1,708	1,492	1,421	1,858	1,899	1,695	0.87	0.83	1.09	1.11	0.99
Oxcarbazepina	3,430	3,282	3,386	3,802	3,115	3,457	0.96	0.99	1.11	0.91	1.01
Carbamazepina	928	1,013	1,019	1,090	303	940	1.09	1.10	1.17	0.33	1.01
Pregabalina	746	1,076	593	1,110	1,564	1,138	1.44	0.79	1.49	2.10	1.53

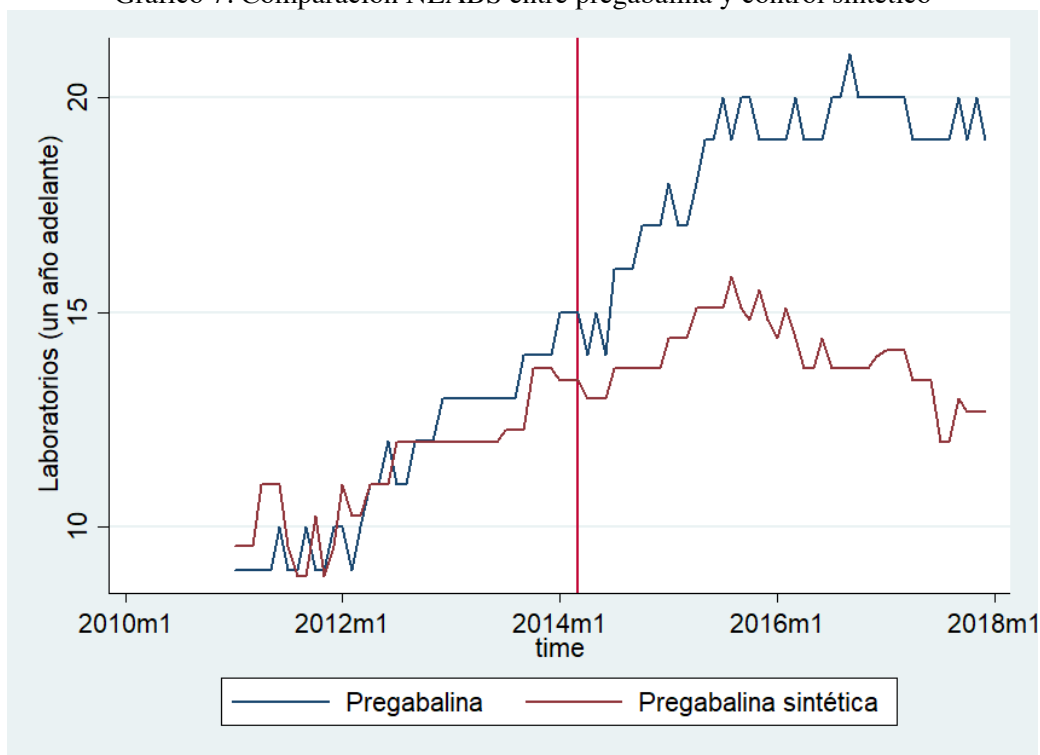
Los resultados de la Tabla 6 robustecen el análisis, ya que evidencia con que la ratio del RMSPE posterior y el RMSPE previo es siempre mayor en la pregabalina, haciendo saber que esta molécula que más se aleja del control sintético y que por lo tanto evidencia un efecto.

Después de ver los resultados de la estimación se puede decir que efectivamente la regulación tuvo un efecto negativo sobre el IHH, *outcome* que cae en alrededor de 1500 unidades y en algunos periodos la diferencia se acentúa aun mas.

(iv) Número de Laboratorios Productores por Molécula

Continuando con los casos planteados para evaluar el efecto de la regulación sobre la competencia, se propuso revisar el efecto de ésta en el número de laboratorios productores de cada *molécula* (competidores). Para este caso la Tabla 2 muestra que la pregabalina sintética se compone de 71% de lamotrigina y de 27% de oxcarbazepina. Similar a lo sucedido en todos los casos, estas moléculas son las únicas con ponderaciones en el control sintético.

Gráfico 7. Comparación NLABS entre pregabalina y control sintético



Como comentamos anteriormente, la decisión de un laboratorio de entrar es tomada con mínimo un año de anticipación, ya que para entrar en el mercado debe solicitar un registro sanitario que le permita comercializar el producto, trámite que se demora alrededor de 11 meses INVIMA (2019). Para corregir problemas de la estimación, se adelantó el número de competidores un año.

En el Gráfico 7 se evidencia que el control sintético se acerca a la pregabalina, tanto que la media de estas dos, antes de la regulación, era de 11.54 para la pregabalina y de 11.38 para la pregabalina sintética. Esto quiere decir, que en el periodo previo a la regulación existían alrededor de 11 o 12 laboratorios que ofertaban la *molécula*, lo cual se estima de manera correcta con la pregabalina sintética. Este resultado también es contraintuitivo, ya que los precios altos deberían ser un incentivo para que nuevos productores ingresen en el mercado. Esto se discutirá mas adelante.

Retomando la Tabla 3, y usando la Gráfica 4, podemos decir que hay un efecto positivo sobre el número de competidores. El número de competidores por mercado aumenta, mejorando las condiciones de la competencia. El efecto en el primer año fue mucho menor que en el último año, donde fue de 3 y de 8.66 respectivamente.

Tabla 7: *NLABS* (ii) ratio anual y medio post_RMSPE/pre_RMSPE

Molécula	RMSPE		RMSPE posterior				Ratio				
	previo	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio
Oxcarbazepina	4.46	4.00	4.30	3.21	3.63	3.85	0.90	0.96	0.72	0.82	0.86
Carbamazepina	3.15	2.06	4.30	2.97	3.30	3.26	0.65	1.36	0.94	1.05	1.04
Ácido Valpróico	1.76	3.13	3.62	2.30	1.43	2.80	1.77	2.05	1.30	0.81	1.59
Clonazepam	0.66	1.05	1.40	0.74	1.09	1.10	1.59	2.13	1.13	1.66	1.67
Lamotrigina	1.68	3.17	4.56	3.29	2.77	3.55	1.89	2.71	1.96	1.65	2.11
Pregabalina	0.99	2.61	4.15	5.97	6.40	5.02	2.64	4.19	6.04	6.47	5.07

La Tabla 5 confirma los resultados ya mencionados. En este caso, la ratio del RMSPE posterior y RMSPE previo es más alto para la pregabalina que para las otras moléculas. Como hemos comentado, esto demuestra que la pregabalina fue la molécula que más se alejó de la pregabalina sintética en el periodo posterior al tratamiento, reafirmando que sí hubo un efecto.

En esta dirección, es importante revisar la significancia de este efecto. Como hemos comentado los *p*-valores se obtuvieron con el test placebo y se adjuntan en la Tabla . En el caso de *NLABS* los *p*-valores son significativos en todos los casos, demostrando que la probabilidad de que las otras moléculas tuvieran efectos más altos era muy baja.

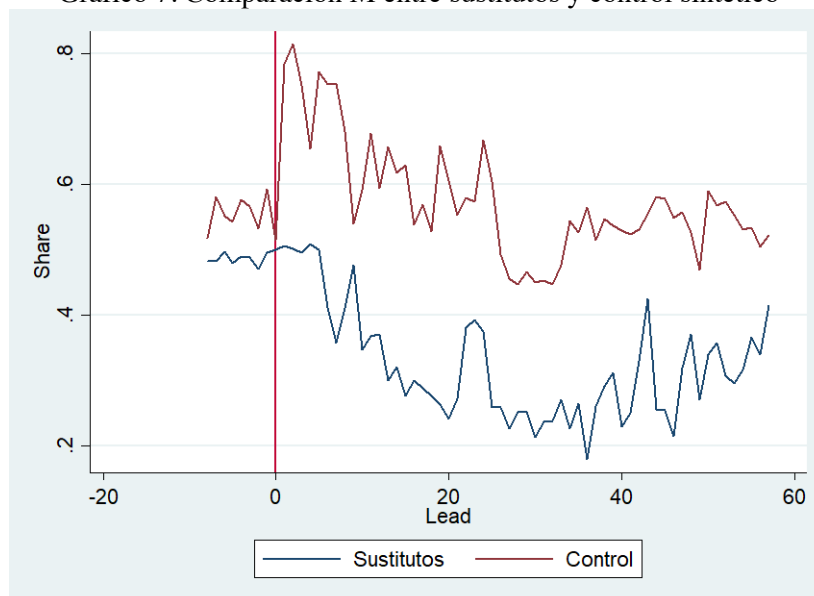
Teniendo en cuenta los test placebo, los resultados de la ratio de RMSPE y los gráficos se puede concluir que la regulación al precio de la pregabalina tuvo un efecto positivo sobre el número de competidores del mercado. Se puede intuir que los laboratorios productores de pregabalina *genérica* identifican que, los productores de pregabalina de *marca* pierden mercado por la regulación y por ello hay incentivos a entrar, ya que los productores de pregabalina *genérica* tienen un mercado más amplio por disputar.

Otros resultados

Respecto a los resultados en los volúmenes vendidos, se evidencia un resultado importante. Sin embargo, esto era de esperar. Como se comenta en la literatura, la regulación al precio no respeta que los volúmenes vendidos se afecten de manera considerable. Esto se debe a que no hay epidemias de la enfermedad, o del tratamiento. Para este caso, también se hicieron los test placebo, la ratio de RMSPE posterior y RMSPE previo y los gráficos, los cuales se agregan en los anexos.

Por último, se revisó el efecto sobre los sustitutos, para ello se corrió el modelo comparando los sustitutos con el control sintético. En este ejercicio, solo se encontraron efectos significativos en la cuota de mercado que tienen los *medicamentos de marca* respecto a las marcas.

Gráfico 7. Comparación M entre sustitutos y control sintético



Como se evidencia en el Gráfico 7 el control sintético no se ajusta a los sustitutos. Sin embargo, los p-valores encontrados con el test placebo hacen saber que la probabilidad de los efectos en las otras moléculas no es mayor que el del efecto de la pregabalina. Estos resultados abren la puerta a múltiples interpretaciones las cuales se deben desarrollar en investigaciones futuras. Se puede pensar que la salud es un tema delicado que lleva a que, a pesar de las recomendaciones médicas, no se usen las líneas de sustitubilidad y en la práctica, en el caso colombiano, no se use ningún sustituto para la pregabalina. Estos resultados se agregan en la Tabla 10.

Discusión

Como se comentó anteriormente, se encontraron resultados contraintuitivos en dos *outcomes* relevantes para la presente investigación. El primero es que la disminución de precio en medicamentos de marca se acompaña de una pérdida en la participación de mercado de este mismo medicamento; si bien este resultado fue evidenciado ya por M. Segundo, la falla de uno de los axiomas económicos más básicos invita a buscar causas subyacentes para la distorsión. El segundo es que después la regulación del precio de la pregabalina el número, de laboratorios productores de la molécula haya aumentado.

Para descartar efectos de situaciones externas se investigó sobre las diferentes leyes y reglamentos que hayan afectado el consumo y producción de pregablina en Colombia.

El primer factor que se descartó, ya mencionado en secciones anteriores, fue el de las patentes. Como se comentó, la pregabalina nunca estuvo patentada en Colombia. Sin embargo, en el país existe el Decreto 2085 de 2002, que protege por cinco años la comercialización de las moléculas que hayan sido incluida en norma farmacológica por primera vez. La norma farmacológica es la lista de moléculas autorizadas por el Invima, a través de la Comisión Revisora, para producción y comercialización. Dicha lista se actualiza con las solicitudes de los fabricantes que quieran introducir nuevos medicamentos en el país. Por lo tanto, el primer fabricante en solicitar la inclusión de una moléculas tiene una exclusividad de cinco años, contados desde la fecha de aprobación de inclusión de la molécula en norma farmacológica, para producir y comercializar dicha molécula. Para el caso de la pregablina, Pfizer solicitó la inclusión en norma farmacológica en el año 2004, solicitud que fue aprobada en el 2005. Por lo tanto, dicho laboratorio contó con la exclusividad hasta el año 2010, aspecto que no afecta los resultados encontrados en la presente investigación, ya que los laboratorios toman alrededor de un año en obtener el registro sanitario que les permite producir y comercializar el medicamento. Siguiendo dichos tiempos, el aumento en número de laboratorios se hubiera dado en el 2011 y no después del 2014 como se evidencia en los resultados del presente trabajo.

El segundo factor que debemos descartar es la inclusión de la pregabalina en el Plan Obligatorio de Salud (POS). El sistema de salud colombiano tiene una lista de medicamentos para los cuales el médico tratante esta autorizado a prescribir al paciente sin necesidad de dar una justificación médica. Una vez el médico recete un medicamento incluido en el POS la EPS del paciente está en la obligación de darle el medicamento, por el que después recibirá el dinero desde el ente territorial, a través del recobro. Por lo tanto, la demanda de los medicamentos incluidos en el POS es constante y esta garantizada, lo que incentivaría a los productores a entrar en un mercado de transacción con recursos pagados por el Estado. La pregabalina fue incluida en el POS, para ciertos tratamientos, en diciembre del 2018, a través de la Resolución 5758 de ese mismo año. Esta resolución actualizó la lista de medicamentos que quedaban incluidos en el POS desde el 2019. Por lo tanto, este no es un factor que haya influenciado el aumento de laboratorios que se evidenció en los resultados del presente trabajo.

Para entender los resultados y enriquecer el debate, se realizaron entrevistas a algunos actores del mercado, buscando entender los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Se realizaron reuniones con médicos que utilizan la pregabalina, para obtener respuestas sobre los efectos que ellos habían evidenciado después de la regulación del precio de la pregabalina. Los especialistas coincidieron en que ellos no cambiaron su prescripción de del medicamento, argumentando que la pregabalina no tiene sustitutos, por lo tanto, si el dictamen médico indicaba que el paciente necesitaba el medicamento; a pesar de tener precios muy altos, el médico lo recetaba. Adicionalmente, sintieron, por comentarios de sus pacientes tratados con pregabalina, que después de la regulación los pacientes asistían menos a consulta ya que preferían pagar la pregabalina por sí mismos, que hacer el trámite de ir a la EPS a reclamar los medicamentos.

En paralelo, los especialistas comentaron que algunos pacientes que iban a consulta por primera vez comentaban que estaban tomando pregabalina porque algún médico general se la había recomendado o el mismo droguista al momento de consultar por síntomas que ésta puede tratar. Lo anterior evidencia que el acceso a este medicamento se amplió y los pacientes deciden consumirla sin prescripción de médicos especialistas. Adicionalmente, los pacientes les comentaron a sus médicos que los droguistas les habían ofrecido pregabalinas *genéricas* y que ellos las estaban consumiendo, a pesar de que el médico les recetara alguna marca puntual, y los pacientes argumentaban sentir los mismos efectos.

Otro de los resultados encontrados en las entrevistas, quizás el más importante, es que los médicos sintieron que hubo una reducción en el número de visitantes médicos que la pregabalina, de hecho, coincidieron en que el visitador médico de Pfizer, laboratorio originador de la pregabalina, no había vuelto con dicha molécula. Uno de los especialistas consultados, comentó que previo a la regulación alrededor de cinco visitadores médicos de diferentes laboratorios promovían su pregabalina; tras la regulación, este número se redujo a dos. Esto puede ser una gran explicación para el aumento de número de laboratorios y a la pérdida de cuota de mercado por parte de los laboratorios productores de pregabalina de *marca*. Se puede pensar que los para los laboratorios de pregabalina de *marca* la regulación reduce los márgenes de utilidad de manera considerable lo que se traduce en reducciones de actividades en mercadeo, como la visita médica, y se refleja en la disminución de cuota de mercado para estos laboratorios. Esto es captado por lo productores de *medicamentos genéricos* quienes deciden entrar al mercado y así se evidencia un aumento considerable en el número de laboratorios productores de pregabalina.

Recordemos que al momento de la regulación existían 13 laboratorios productores de pregabalina, de los cuáles 6 producían pregabalina de *marca* y 7 pregabalina *genérica*. A finales del 2017, después de la regulación el número de laboratorio productores de pregabalina ascendía a veinte, de los cuales 6 eran de *marca* y 14 eran *genéricas*. Los 7 nuevos productores de pregabalina son todos productores de pregabalina *genérica*. Ello evidencia que el incentivo de ingresar al mercado esta dado para fabricantes de este tipo de medicamentos.

Para continuar enriqueciendo el debate, se realizaron también entrevistas a personas de una empresa farmacéutica que tiene pregabalina de *marca* y pregabalina *genérica*. Ellos, a pesar de no ser el laboratorio originador de la pregabalina, comentaron que la regulación de precios reduce el margen de utilidad a las empresas de marca que tienen altos costos asociados al mercadeo. Estas personas sienten que cuando un medicamento es regulado, los laboratorios originadores reducen sus esfuerzos en ese medicamento y enfocan sus esfuerzos en otras moléculas no reguladas o buscan traer nuevas moléculas que puedan tener patente, exclusividad por el Decreto 2058 o se el Gobierno se demore en regular.

Conclusiones

El documento es una primera aproximación del uso del control sintético para medir los efectos de la regulación al precio de los medicamentos, específicamente al canal comercial donde se pudo medir la reacción de los consumidores privados. Recordemos que, a pesar de que los pacientes tomen la decisión final de consumo y sean quienes elijan la pregabalina en el momento de comprarla, su decisión esta influenciada por el médico prescriptor.

Los resultados obtenidos sugieren que los consumidores privados sí cambian sus decisiones de consumo cuando se regula el precio de un medicamento. Como se observó en los diferentes casos evaluados, la regulación al precio de la pregabalina sí tuvo un efecto sobre la competencia evidenciado en cuatro outcomes: *precio relativo, M, IHH y NLABS*.

En primer lugar, se evidencia una disminución en el precio relativo, lo que indica que los productores de *medicamentos genéricos* reducen su precio en una proporción menor a la reducción del precio de los *medicamentos de marca*. Los resultados obtenidos demuestran que, al momento de la regulación, la pregabalina de *marca* costaba 15.4 veces más que la pregabalina *genérica*; relación que se redujo a valores entre 1.2 y 2. Ello se observa en el Gráfico 3 donde se puede evidenciar que la pregabalina se aleja de la pregabalina sintética.

Este resultado es consistente con Aronsson et al (2001) quienes encuentran que la referenciación de precios disminuye el precio relativo, lo cual es razonable ya que la regulación recae sobre las pregabalina de *marca*, quienes se ven obligadas a bajar el precio.

En segundo lugar, hay suficiente evidencia estadísticamente significativa para decir que la regulación directa al precio de la pregabalina generó un efecto negativo sobre la cuota de mercado de la pregabalina de *marca* (M). Recordemos que la regulación se dirigió, en este caso particular, a pregabalina de *marca*. El efecto logró bajar su cuota de 90%, al momento de la regulación, a, alrededor, de 50% a finales del 2017. El Gráfico 4 es muy dicente y evidencia lo aquí comentado.

Como se comentó, es un resultado contraintuitivo ya que la reducción de un bien, generalmente, se traduce en un aumento de su consumo, no existe evidencia suficiente para hacer conclusiones robustas y acertadas. Se podría pensar que los medicamentos de *marca* tienen el status de *positional goods*; bienes que tienen como atributo dar un nivel elevado en los puestos de la sociedad, en la cima de la jerarquía social Weede, E. (1985). Por lo tanto, la reducción considerable de su precio le quita este status y lo equipara con los *medicamentos genéricos*, sin embargo, no hay evidencia suficiente para concluir esto. Es interesante que este mismo resultado, la reducción del market share de los *medicamentos de marca*, se presentó en el estudio de Aronsson et al (2001) para el caso sueco.

Esto va de la mano de lo mencionado en la sección de discusión, en la cual, tomamos los comentarios de especialistas médicos. Éstos comentaron una reducción en las visitas de las empresas productoras de pregabalina de *marca* lo que reduce los incentivos a recetar sus marcas y se traduce en una pérdida de mercado. Acompañado de la influencia que puede

tener el droguista a la hora de asesorar al consumidor al momento de la compra del medicamento.

En tercer lugar, de la mano de los resultados encontrados en M, se evidencian los resultados de IHH. En este caso, hay evidencia estadísticamente significativa para concluir que la regulación a la pregabalina tuvo un efecto negativo sobre el IHH. Este *outcome* estaba por encima de los 7500 puntos al momento de la regulación y al final del 2017 es cercano a los 5000 puntos.

En cuarto lugar, es interesante la entrada de nuevos laboratorios al mercado lo cuales siguen ingresando a pesar de que el medicamento entre en una regulación. Esto se debe a que los *medicamentos de marca* pierden cuota de mercado, abriendo espacio a la competencia entre *genéricos*. El Gráfico 7, evidencia de manera muy explícita el aumento en el número de competidores en un efecto cercano a los siete laboratorios respecto al control sintético. Como se comentó en la sección de discusión, este resultado puede ser explicado porque los productores de pregabalina *genérica* encuentran una oportunidad en el mercado dado las reducciones en gasto de mercadeo hacen los productores de pregabalina de *marca*. Esto reduce la prescripción de los médicos de la pregabalina de *marca* que no tienen los mismos incentivos a recetarla y abre la puerta a los productores de pregabalina *genérica*.

Por los resultados observados, hay fuertes indicios para pensar que la regulación al precio de la pregabalina generó incentivos a la competencia, los cuales se evidencian en la reducción de M y del IHH. Paso seguido se traducen en el aumento de laboratorios.

Las conclusiones sobre los sustitutos no son robustas y hay mucho trabajo que realizar en este caso, sin embargo, se puede decir que el efecto de la regulación a la pregabalina no afectó, en gran medida, el mercado de los sustitutos. De esto se pueden desprender varias conclusiones y se puede pensar que en el caso colombiano los consumidores consumen el medicamento que corresponde a su terapia y no compran sustitutos, ya que, si ello sucediera, se hubiera reflejado un aumento del volumen de la pregabalina acompañado de una disminución en los volúmenes de sus sustitutos.

Glosario

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química, es un índice utilizado para clasificar las sustancias farmacológicas y los medicamentos según su uso terapéutico.

Canal comercial: hace referencia a las transacciones de medicamentos que se hacen entre privados.

Canal institucional: hace referencia a las transacciones de medicamentos que involucran dinero público.

CUM (código único de medicamento) : indicativo que lleva cada presentación de un medicamento con el cual se puede identificar información legal y farmacológica. Número de identificación de una presentación comercial. Se pueden hacer referencia a ellos como *presentaciones comerciales*.

Medicamento de marca: medicamento innovador que surge de una investigación la cual permitió proteger dicho medicamento por una patente. En el caso colombiano son los únicos que pueden tener un nombre diferente al del principio activo que contienen. Este término es intercambiable por: originator, etc.

Medicamento genérico: medicamento que presenta la misma forma farmacéutica, composición cualitativa y cuantitativa que un medicamento de marca. En el caso colombiano deben llevar el nombre del principio activo que los compone. Los genéricos solo pueden aparecer cuando la patente del medicamento de marca halla expirado.

Principio activo: componente principal de un medicamento que contiene las cualidades farmacológicas del mismo. Se puede hacer referencia a éste como molécula.

Sismed: sistema de información de precios de medicamentos donde todos los actores que hagan transacciones de medicamentos deben reportarlas.

Lista de referencias

- Abadie, A., Diamond, A., & Hainmuller, J. (2015). Comparative Politics and the Synthetic Control Method. *American Journal of Political Science*.
- Abadie, A., Diamond, A., & Hainmuller, J. (2010). Synthetic Control Methods for Comparative Case Studies: Estimating the Effect of California's Tobacco Control Program. *Journal of the American Statistical Association*.
- Andia, T. (2018). *El "efecto portafolio" de la regulación de precios de medicamentos*. Bogotá: Banco Interamericano de Desarrollo.
- Aronsson, T., Bergman, M., Rudholm, N. (2001). The Impact of Generic Drug Competition on Brand Name Market Shares – Evidence from Micro Data. *Review of Industrial Organization*.
- Ferman, B., Pinto, C. (2016). Placebo Tests for Synthetic Controls. *Minich Personal RePEc Archive*.
- Finnerup, N., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R., Gilron, I., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T., Kamerman, P., Lund, K., Moore, A., Raja, S., Rice, A., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B., & Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *HHS Public Access*.
- Galiani, S., Quistorff, B. (2016). The sunth_runner Pckage: Utilities to Automate Synthetic Control Estimation Using synth. *University of Maryland*
- Grier, K., & Maynard, N. (2016). The economic consequences of Hugo Chavez: A synthetic control analysis. *Journal of Economic Behavior & Organization*
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. (2019). Mejora en los tiempos de expedición de registros sanitarios de medicamentos. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/mejora-en-los-tiempos-de-expedicion-de-registros-sanitarios-de-medicamentos>
- Jullien, B., Bardeya, D., & Bommiere, A. (2010). Retail price regulation and innovation: Reference pricing in the pharmaceutical industry. *Journal of Health Economics*.
- Ministerio de Salud. (2013). *minsalud*. Obtenido de <https://minsalud.gov.co/Lists/Glosario/DispForm.aspx?ID=86&ContentTypeId=0x0100B5A58125280A70438C125863FF136F22>
- Ministerio de Salud. (2018). *Boletín SISMED*. Bogotá: MinSalud.

- Prada, S., Gaviria, A., Soto, V., Andia, T., Vaca, C., Morales, Á., & Márquez, S. (2018). Higher pharmaceutical public expenditure after direct price control: improved access or induced demand? The Colombian case. *BioMed Central*, 1.
- Schulenburg, F. v., Vondoros, S., & Kanavos, P. (2011). The effects of drug market regulation on pharmaceutical prices in Europe: overview and evidence from the market of ACE inhibitors. *Health Economics Review*.
- Sood, N., Vries, H. d., Gutierrez, I., Lakdawalla, D. N., & Goldman, D. P. (2009). The Effect Of Regulation On Pharmaceutical Revenues: Experience In Nineteen Countries. *Health Affairs*.
- Weede, E. (1985). Dilemmas of Social Order: Collective and Positional Goods, Leadership and Political Conflicts. *Sociological Theory*. American Sociological Association.

Anexos

Tabla 8: Test Placebo de p-valores Pregabalina v.s controles

Periodo	(i) <i>ln</i> (P relative)	(ii) <i>M</i>	(iii) <i>IHH</i>	(iv) <i>NLABS</i>	(v) <i>ln</i> (volumen)
c1	-1.289 (0.4)	-0.061 (0.2)	-0.056 (1)	2.316*** (0.000)	0.803 (0.2)
c2	-1.152 (0.8)	-0.032 (0.2)	0.001 (1)	2.316*** (0.000)	0.654 (0.4)
c3	-1.759 (0.2)	-0.047*** (0.000)	0.013 (1)	2.193*** (0.000)	1.1*** (0)
c4	-0.88 (0.4)	0.012 (0.6)	-0.063 (0.4)	2.052*** (0.000)	0.709 (0.2)
c5	-1.297 (0.6)	-0.068*** (0.000)	-0.024 (1)	2.052*** (0.000)	0.76 (0.2)
c6	-0.938 (0.2)	-0.108*** (0.000)	0.053 (0.6)	2.742*** (0.000)	1.036*** (0)
c7	-2.064*** (0.000)	-0.082*** (0.000)	-0.079 (0.8)	2.998 (0.2)	0.714 (0.8)
c8	-1.674*** (0.000)	-0.043*** (0.000)	0.124 (0.4)	2.998 (0.2)	0.617 (0.8)
c9	-1.234 (0.4)	-0.024 (0.6)	0.187*** (0.000)	2.501 (0.2)	1.179*** (0)
c10	-2.063*** (0.000)	-0.218*** (0.000)	-0.218*** (0.000)	4.472*** (0.000)	-0.196 (0.8)
c11	-1.793*** (0.000)	-0.134*** (0.000)	-0.004 (1)	4.472*** (0.000)	0.36 (0.6)
c12	-2.568*** (0.000)	-0.307*** (0.000)	-0.194 (0.2)	4.349*** (0.000)	-0.048 (1)
c13	-2.466 (0.2)	-0.31*** (0.000)	0.09 (0.2)	3.011*** (0.000)	-0.094 (1)
c14	-2.256*** (0.000)	-0.218*** (0.000)	0.079 (0.4)	4.011*** (0.000)	0.077 (1)
c15	-3.138*** (0.000)	-0.304*** (0.000)	0.003 (1)	2.888*** (0.000)	0.145 (1)
c16	-2.121 (0.2)	-0.223*** (0.000)	-0.071 (0.8)	4.934*** (0.000)	0.107 (1)
c17	-2.293*** (0.000)	-0.226*** (0.000)	-0.102 (0.4)	4.934*** (0.000)	0.062 (1)
c18	-3.186*** (0.000)	-0.364*** (0.000)	-0.187 (0.4)	4.811*** (0.000)	0.048 (1)
c19	-2.552*** (0.000)	-0.322*** (0.000)	-0.043 (1)	5.934*** (0.000)	0.037 (1)
c20	-3.127*** (0.000)	-0.403*** (0.000)	0.005 (1)	5.934*** (0.000)	0.026 (1)
c21	-3.296*** (0.000)	-0.345*** (0.000)	-0.027 (1)	5.811*** (0.000)	0.223 (1)
c22	-2.622*** (0.000)	-0.267*** (0.000)	-0.016 (0.8)	6.647*** (0.000)	0.044 (1)
c23	-2.386*** (0.000)	-0.367*** (0.000)	-0.017 (1)	5.647*** (0.000)	0.014 (1)
c24	-3.042*** (0.000)	-0.496*** (0.000)	-0.21 (0.4)	5.524*** (0.000)	0.564 (0.8)

p-valores en parentesis

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tabla 8: Test Placebo de p-valores Pregabalina v.s controles

Periodo	(i) <i>ln</i> (P relative)	(ii) <i>M</i>	(iii) <i>IHH</i>	(iv) <i>NLABS</i>	(v) <i>ln</i> (volumen)
c25	-2.483*** (0.000)	-0.336*** (0.000)	-0.327 (0.4)	6.483*** (0.000)	0.331 (1)
c26	-2.429 (0.2)	-0.339*** (0.000)	-0.228 (0.2)	7.36*** (0.000)	0.558 (1)
c27	-2.404 (0.2)	-0.205*** (0.000)	-0.011 (0.8)	7.237*** (0.000)	0.526 (0.6)
c28	-1.753 (0.2)	-0.098*** (0.000)	-0.111 (0.6)	8.36*** (0.000)	0.677 (0.6)
c29	-2.095 (0.2)	-0.192*** (0.000)	-0.071 (0.6)	7.196*** (0.000)	0.753 (0.6)
c30	-2.688 (0.2)	-0.341*** (0.000)	-0.071 (0.6)	8.237*** (0.000)	0.249 (0.8)
c31	-3.404 (0.2)	-0.47*** (0.000)	-0.019 (0.8)	8.798*** (0.000)	0.033 (1)
c32	-2.209 (0.2)	-0.357*** (0.000)	-0.146 (0.6)	7.634*** (0.000)	0.568 (0.6)
c33	-2.976 (0.2)	-0.422*** (0.000)	-0.036 (0.6)	7.798*** (0.000)	0.291 (1)
c34	-3.392*** (0.000)	-0.487*** (0.000)	-0.189 (0.2)	7.611*** (0.000)	0.173 (0.8)
c35	-3.386 (0.2)	-0.529*** (0.000)	-0.199 (0.4)	7.447*** (0.000)	0.368 (0.4)
c36	-3.452*** (0.000)	-0.52*** (0.000)	-0.195*** (0.000)	8.611*** (0.000)	0.381 (0.4)
c37	-2.698 (0.2)	-0.321*** (0.000)	-0.134 (0.6)	8.085*** (0.000)	0.856 (0.2)
c38	-2.441*** (0.000)	-0.328*** (0.000)	-0.216*** (0.000)	8.085*** (0.000)	0.504 (0.4)
c39	-2.747 (0.2)	-0.316*** (0.000)	-0.144*** (0.000)	7.921*** (0.000)	0.558 (0.4)
c40	-2.189 (0.2)	-0.375*** (0.000)	-0.236 (0.2)	8.875*** (0.000)	0.682 (0.4)
c41	-2.19 (0.2)	-0.358*** (0.000)	-0.196*** (0.000)	8.875*** (0.000)	0.289 (0.8)
c42	-2.355 (0.2)	-0.325*** (0.000)	-0.126 (0.4)	9.875*** (0.000)	0.773 (0.2)
c43	-2.6 (0.2)	-0.486*** (0.000)	-0.218 (0.4)	8.875*** (0.000)	0.15 (1)
c44	-3.079 (0.2)	-0.584*** (0.000)	-0.295*** (0.000)	8.875*** (0.000)	0.667 (0.4)
c45	-3.053 (0.2)	-0.465*** (0.000)	-0.106 (0.4)	8.437*** (0.000)	0.477 (0.6)

p-valores en parentesis

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tabla 9: $\ln(V)$ (v) ratio anual y medio post_RMSPE/pre_RMSPE

Molécula	RMSPE		RMSPE posterior				Ratio				
	previo	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio	(1)	(2)	(3)	(4)	Medio
Pregabalina	0.90	0.64	0.30	0.30	0.21	0.41	0.71	0.34	0.33	0.23	0.46
Lamotrigina	0.56	0.19	0.50	0.41	0.46	0.41	0.34	0.88	0.73	0.82	0.72
Carbamazepina	1.19	1.02	1.28	1.49	0.54	1.17	0.86	1.08	1.26	0.46	0.98
Clonazepam	2.84	2.88	3.19	3.09	3.19	3.12	1.01	1.12	1.09	1.12	1.10
Oxcarbazepina	1.69	1.65	2.05	1.93	1.85	1.90	0.98	1.22	1.15	1.10	1.12
Ácido Valpróico	0.49	0.36	0.68	0.78	0.53	0.62	0.74	1.39	1.60	1.08	1.26

Gráfico 8. Comparación \ln (volumen) entre pregabalina y control sintético

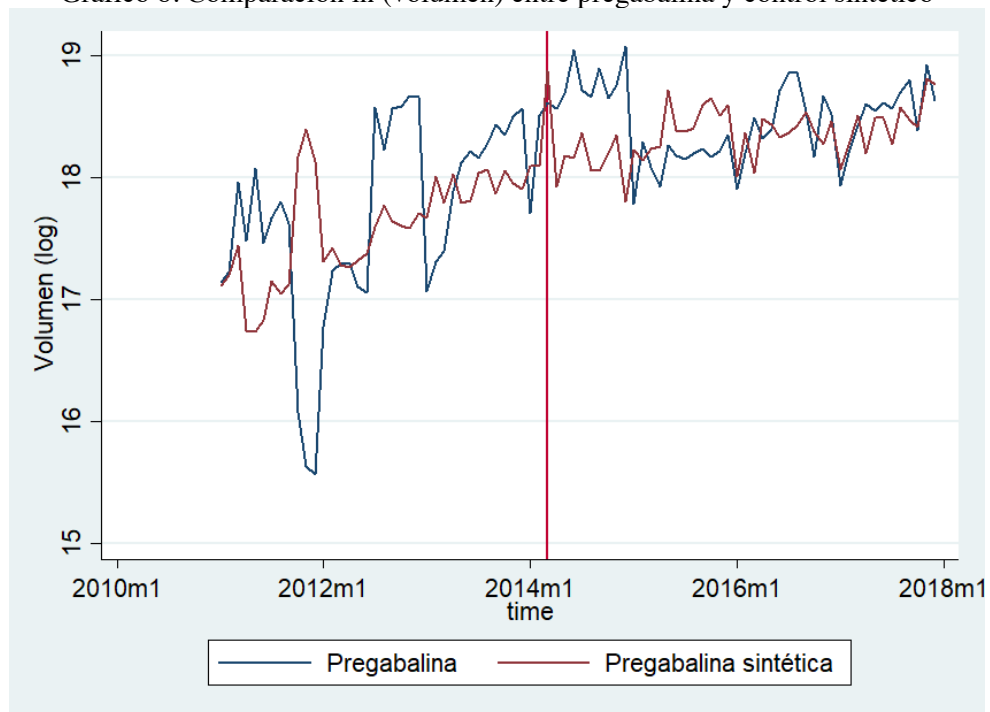


Tabla 10: Test Placebo de p-valores Sustitutos v.s controles

Periodo	(i) <i>ln</i> (P relative)	(ii) <i>M</i>	(iii) <i>IHH</i>	(iv) <i>NLABS</i>	(v) <i>ln</i> (volumen)
c1	0.041 (0.904)	-0.278*** (0.000)	-0.076 (0.512)	4.126 (0.144)	0.099 (0.88)
c2	-0.03 (0.904)	-0.313** (0.000)	-0.066 (0.536)	3.459 (0.28)	-0.09 (0.64)
c3	0.238 (0.416)	-0.256*** (0.000)	-0.109 (0.104)	4.059 (0.168)	0.001 (0.904)
c4	0.043 (0.736)	-0.146** (0.008)	-0.025 (0.4)	3.524 (0.784)	-0.312 (0.32)
c5	1.177*** (0.000)	-0.272*** (0.000)	-0.045 (0.368)	3.191 (0.928)	-0.254 (0.336)
c6	0.69*** (0.000)	-0.342*** (0.000)	-0.066 (0.096)	3.721 (0.872)	-0.069 (0.944)
c7	0.613*** (0.000)	-0.397*** (0.000)	-0.101 (0.064)	4.521 (0.704)	-0.351 (0.368)
c8	0.679*** (0.000)	-0.271*** (0.000)	-0.049 (0.096)	4.188 (0.952)	-0.48 (0.272)
c9	1.204*** (0.000)	-0.063*** (0.000)	-0.027 (0.528)	4.315 (0.848)	0.006 (1)
c10	0.118 (0.64)	-0.245*** (0.000)	-0.054 (0.24)	4.254 (0.464)	-0.776*** (0.000)
c11	0.084 (0.416)	-0.31*** (0.000)	-0.008 (0.784)	4.254 (0.464)	-0.117 (0.456)
c12	0.301 (0.856)	-0.223*** (0.000)	-0.051 (0.312)	4.187 (1)	-0.361 (0.336)
c13	-0.639*** (0.000)	-0.358*** (0.000)	-0.025* (0.032)	4.189 (0.976)	-0.291 (0.24)
c14	-0.546*** (0.000)	-0.298*** (0.000)	-0.048** (0.008)	4.189 (0.976)	-0.027 (0.712)
c15	-0.883*** (0.000)	-0.352*** (0.000)	-0.108*** (0.000)	4.456 (0.88)	-0.248 (0.392)
c16	-0.03 (0.368)	-0.239*** (0.000)	-0.009 (0.536)	4.851 (0.272)	-0.215 (0.496)
c17	-0.065 (0.088)	-0.282*** (0.000)	-0.026 (0.368)	5.185 (0.264)	-0.449 (0.272)
c18	-0.159 (0.288)	-0.252*** (0.000)	-0.004 (1)	4.785 (0.328)	-0.45 (0.384)
c19	-0.301* (0.032)	-0.396*** (0.000)	-0.034 (0.288)	5.185 (0.264)	-0.309 (0.296)
c20	-0.267* (0.016)	-0.364*** (0.000)	-0.022 (0.568)	4.851 (0.272)	-0.466 (0.2)
c21	-0.172 (0.312)	-0.281*** (0.000)	-0.067 (0.144)	5.118 (0.328)	-0.117 (0.592)
c22	-0.278*** (0.000)	-0.199*** (0.000)	-0.124*** (0.000)	4.716 (0.448)	0.329 (0.808)
c23	-0.352*** (0.000)	-0.182*** (0.000)	-0.072 (0.216)	4.383 (0.472)	0.279 (0.952)
c24	-0.301*** (0.000)	-0.292*** (0.000)	-0.148*** (0.000)	4.316 (0.52)	0.566 (0.272)

p-valores en parentesis

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Tabla 10: Test Placebo de p-valores Sustitutos v.s controles

Periodo	(i) <i>ln</i> (P relative)	(ii) <i>M</i>	(iii) <i>IHH</i>	(iv) <i>NLABS</i>	(v) <i>ln</i> (volumen)
c25	-0.17 (0.24)	-0.346*** (0.000)	-0.02 (0.808)	4.314 (0.856)	-0.05 (0.664)
c26	0.056 (0.824)	-0.234*** (0.000)	-0.091 (0.12)	4.247 (0.936)	0.057 (0.928)
c27	-0.003 (0.664)	-0.23*** (0.000)	-0.01 (0.896)	4.514 (0.976)	-0.425 (0.384)
c28	0.291 (0.592)	-0.197*** (0.000)	-0.005 (0.488)	4.247 (0.936)	-0.512 (0.36)
c29	0.107 (0.904)	-0.214*** (0.000)	-0.022 (0.504)	4.179 (0.936)	-0.338 (0.536)
c30	-0.007 (0.6)	-0.237*** (0.000)	-0.076*** (0.000)	4.181 (0.976)	-0.495 (0.36)
c31	-0.02 (0.6)	-0.216*** (0.000)	-0.023 (0.464)	4.644 (0.352)	-0.408 (0.432)
c32	0.126 (0.928)	-0.209*** (0.000)	-0.039 (0.304)	4.242 (0.496)	-0.176 (0.536)
c33	0.429 (0.496)	-0.207*** (0.000)	0.046 (0.208)	4.644 (0.352)	-0.62 (0.28)
c34	-0.011 (0.752)	-0.319*** (0.000)	-0.081* (0.032)	4.047 (0.68)	-0.057 (0.432)
c35	0 (0.64)	-0.261*** (0.000)	-0.084 (0.088)	3.978 (0.728)	-0.017 (0.704)
c36	-0.266* (0.032)	-0.386*** (0.000)	-0.047 (0.248)	4.047 (0.928)	-0.069 (0.584)
c37	0.123 (1)	-0.256*** (0.000)	-0.012 (0.56)	3.586 (0.912)	-0.087 (0.704)
c38	0.055 (0.76)	-0.257*** (0.000)	-0.044 (1)	3.919 (0.936)	-0.021 (0.456)
c39	0.286 (0.624)	-0.226*** (0.000)	-0.072 (0.064)	4.184 (0.936)	-0.271 (0.16)
c40	-0.078 (0.408)	-0.3*** (0.000)	-0.123 (0.056)	4.455 (0.064)	-0.075 (0.8)
c41	0.051 (0.784)	-0.274*** (0.000)	-0.062 (0.144)	4.455 (0.064)	-0.554 (0.288)
c42	0.43 (0.48)	-0.202*** (0.000)	-0.061 (0.312)	4.455 (0.064)	-0.159 (0.456)
c43	0.769 (0.128)	-0.13*** (0.000)	-0.022 (0.808)	4.455 (0.032)	-0.618* (0.056)
c44	-0.05 (0.544)	-0.326*** (0.000)	-0.085 (0.072)	4.788 (0.008)	-0.192 (0.592)
c45	0.368 (0.528)	-0.325*** (0.000)	-0.012 (0.616)	4.391 (0.208)	-0.044 (0.76)

p-valores en parentesis

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$