



COMPORTAMIENTO DE LOS REGISTROS SANITARIOS PARA TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN COLOMBIA, SEGÚN LA MODALIDAD Y ESTADO REGULATORIO
BEHAVIOR OF HEALTH RECORDS FOR ONCOLOGICAL TREATMENT IN COLOMBIA, ACCORDING TO THE MODALITY AND REGULATORY STATUS

Nataly Paola Villamil Perez, npvillamilp@libertadores.edu.co

RESUMEN

El registro Sanitario es el documento que emite el ente regulador colombiano INVIMA, para que un medicamento pueda ser comercializado, aplica en medicamento de fabricación nacional o extranjera. Se utiliza la base de datos publicada por INVIMA con el listado de estos registros desde su creación hasta marzo de 2021 y seleccionando los de clasificación ATC; L y V03AF, correspondientes a medicamentos de tratamiento oncológico, dado que la enfermedad tratante es considerada problema de salud pública y donde la efectividad del tratamiento se puede ver afectada por el acceso y disponibilidad del mismo, por tanto se busca establecer el comportamiento de los registros sanitarios de estos medicamentos en cuanto a su estado regulatorio y la modalidad bajo la cual es solicitado el registro. Además del análisis descriptivo, se utilizaron métodos de Machine learning, que permiten exponer la asociación de las variables, el uso de árboles de clasificación no fue efectivo en las variables manejadas, sin embargo, en el modelo logarítmico y Análisis Lineal discriminante se obtienen modelos predictivos con una buena clasificación superior al 80%. Los registros Sanitarios de estos medicamentos son en su mayoría de importación, no por decisión de INVIMA sino porque son menores las solicitudes de fabricación local, además se encuentra poco menos de la mitad de estos no están contemplando el Plan de beneficios de Salud (PBS), por tanto, su adquisición es gasto de bolsillo del paciente, siendo esta una enfermedad de alto costo, se tiene oportunidad de mejora en fabricación nacional e inclusión en PBS.

Palabras clave: Registro Sanitario, Medicamento Oncológico, Modalidad de Comercialización, Modelo Logístico, Análisis Lineal Discriminante

ABSTRACT

The sanitary registration is the document issued by the Colombian regulatory body, INVIMA, so that a drug can be marketed, whether it is a drug manufactured in Colombia or abroad. The database published by INVIMA is used with the list of these registrations since its creation until March 2021 and selecting those of ATC classification; L and V03AF, corresponding to oncological treatment drugs, since the



treating disease is considered a public health problem and where the effectiveness of the treatment can be affected by the access and availability of the same, therefore it is sought to establish the behavior of the sanitary registrations of these drugs in terms of their regulatory status and the modality under which the registration is requested. In addition to the descriptive analysis, Machine learning methods were used to expose the association of the variables, the use of classification trees was not effective in the variables handled, however, in the logarithmic model and Linear Discriminant Analysis predictive models with a good classification higher than 80% are obtained. The sanitary registrations of these drugs are mostly imported, not because of INVIMA's decision, but because there are fewer requests for local manufacture, in addition, less than half of these drugs are not included in the Health Benefits Plan (PBS), therefore, their acquisition is an out-of-pocket expense for the patient, being this a high-cost disease, there is an opportunity for improvement in national manufacture and inclusion in the PBS.

Keywords: Health Registration, Oncological Drug, Commercialization Modality, Logistic Model, Linear Discriminant Analysis

INTRODUCCIÓN

Todos los medicamentos requieren para su comercialización la aprobación del Registro Sanitario del cual el artículo 2° del Decreto 677 de 1995 indica:

Es el documento público expedido por el Invima o la autoridad delegada, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnico-legales establecidos en el presente Decreto, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico.(Decreto 677, 1995)

Es así como por medio de este Registro Sanitario se da la aprobación legal y de calidad en Colombia para su comercialización, sin embargo además de este documento se requiere un estado regulatorio vigente, a través del cual se establece no solo la legalidad sino también otras 10 posibles situaciones como suspensión o cancelación del registro, siendo estos dos ejemplos una determinación del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) sobre la imposibilidad de comercialización del medicamento bajo tal registro, por causas que no son de alcance de este trabajo dado los datos disponibles.



Se resalta la vigencia del registro sanitario, como la primera limitante en la cadena de abastecimiento, puesto que de esta deriva de manera no exclusiva la oferta y de manera consecuente la disponibilidad del medicamento. La comercialización y disponibilidad de medicamentos también tiene un punto importante en el origen de la fabricación, nacional o extranjera, claro ejemplo se vive en la actualidad con la pandemia de SARS-COVID-19, donde se depende de fabricaciones en otros países para la disponibilidad de vacunas a nivel nacional, a este factor se le conoce como “Modalidad”.

Aproximadamente el 67% de la manufactura farmacéutica pertenece a industria nacional, pero ello varía según el tipo de medicamento, como se comentaba con anterioridad la pandemia evidencio la deficiencia en fabricación nacional de vacunas, pero tenemos otros ejemplos como el caso de los medicamentos para Tratamiento Oncológico, correspondientes a clasificación Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) , L; agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y V03AF; agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos , para los cuales en el año 2018 , el 78% eran bajo la modalidad Importar y vender, es decir solo el 22% de fabricación nacional.

Los tratamientos oncológicos son clasificados de 7 formas. las cuales son: cirugía, radiación, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal y trasplante de células madre. Todas estas no son independientes, puesto que para la efectividad del procedimiento, usualmente se requiere la combinación de varios de estos (Girado Quintero & Villamil Perez, 2019), siendo los medicamentos parte importante de las opciones que tiene un paciente para tratarse y la necesidad que el tratamiento esté disponible, es importante revisar ¿Cuál es el comportamiento de los registros sanitarios en Colombia para tratamiento oncológico de clasificación ATC; L y V03AF, solicitados a INVIMA, según la modalidad y estado regulatorio desde 1993 a marzo de 2021?, pues de esta manera podemos asociar la fabricación nacional dado la decisión según interesado o Ente regulador, para este grupo de medicamentos que tienen el enfoque en el Cáncer que es la segunda causa de muerte en el mundo y que se encuentran dentro de la regulación de costos en Colombia.

REFERENTES TEORICOS

Industria Farmacéutica Nacional y limitaciones

La industria farmacéutica es dinámica y creciente, incluso para el año 2010 los ingresos se están fueron 456.000 millones de dólares americanos a nivel mundial, con un incremento continuo de 9,8% anual en medicamentos y 16,4% anual para otros productos farmacéuticos, durante los últimos cinco años



(Jiménez-valderrama & Jiménez-valderrama, 2012). En Colombia, la industria farmacéutica para el año 2007 se contaba con 193 laboratorios certificados en Buenas Prácticas de Manufactura, de los cuales 83 realizan procesos de producción y que estos a su vez según la capacidad de fabricación entendiendo esta como: “la capacidad de manufactura necesaria para elaborar medicamentos se relaciona con un conjunto de recursos mínimos requeridos y apropiados dentro de una organización” (Kaplan y Laing, 2003) (Jairo et al., 2010) fueron clasificados en 62,7 % tienen capacidad de productos estériles, sin embargo, en Bogotá no se cuenta con Certificación para citostáticos ni inmunomoduladores por la alta toxicidad de estos, solo 2 laboratorios para productos biológicos y según la forma farmacéutica se resalta la forma líquidas, gaseosas seguidas de los sólidos. Además, se encontró falencia en capacidad para manufacturar ciertas formas farmacéuticas que tienen como características sistemas de entrega de fármacos, bajo la modalidad fabricar y vender o fabricar y exportar, estas son: sistemas oculares (gel estéril intraocular), sistemas dispositivos intrauterinos, sistema de liberación transdérmico e implantes (Jairo et al., 2010), pero el comercio nacional está caracterizado por ser más las importaciones que las exportaciones (Marcela et al., 2017), lo cual se debe a diversas causas (Jairo et al., 2010) y (Marcela et al., 2017);

- Dependencia de materias primas (API's y excipientes) que son importados, dado la necesidad de competir con empresas extranjeras y reducir costos
- Se aumenta y concentra cada vez más en la importación de productos semielaborados, lo cual disminuye el valor agregado en los productos de fabricación nacional
- Carece de recursos y capacidades ventajosas en el sector farmacéutico. A pesar de la modernización tecnológica de la industria, no atrae los niveles de inversión necesarios para producir medicamentos de alta complejidad. (Marcela et al., 2017)

Registro sanitario concepto y pasos

Las esferas regulatorias teóricas clasifican el sector teniendo en cuenta varios factores, según el cual el mercado farmacéutico en Colombia está compuesto de 38% de la normatividad, el 23% corresponde a aspectos de calidad, 17% a aspectos sanitarios, 13% comerciales y 9% de información se considera dentro de la esfera de aspectos sanitarios el ítem de registro Sanitario (R.S) (Zulia et al., 2010), el cual se considera un acto administrativo que “todo medicamento requiere para su producción, importación, exportación, procesamiento, envase, empaque, expendio y comercialización de registro sanitario expedido por la autoridad sanitaria competente, de acuerdo con las normas establecidas” (Decreto 677, 1995)



A partir de 1995 mediante el decreto 677, se da función al INVIMA para la expedición de los Registros Sanitarios para los medicamentos según los requisitos allí dispuestos, de manera general los pasos a seguir para la obtención de este, son (Natali & Beltrán, 2019):

1. Solicitud
2. Entrega y recepción de dossier
3. Revisión de estudio técnico y legal
Generación de Auto/respuesta auto (si aplica)
4. Generación de Registro Sanitario o en su defecto negación

Imagen 1 Proceso de obtención de Registros Sanitarios



Fuente: (Natali & Beltrán, 2019)

La respuesta a la solicitud del registro Sanitario, se conoce como estado regulatorio y este puede ser (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, n.d.) y (Natali & Beltrán, 2019):

- * Vigente: situación por el cual el INVIMA ratifica que el R.S. se encuentra actualizado.
- * Cancelado: situación por el cual el INVIMA de forma oficiosa deja sin efectos jurídicos un acto administrativo proferido por éste, si se demuestra que contraviene la legislación sanitaria aplicable.
- * En trámite de renovación: situación en el que un R.S se encuentra en revisión, este debe demostrar que cumple con la normatividad sanitaria vigente para que este sea aprobado nuevamente y obtenga una nueva vigencia.
- * Negado: situación por el cual el INVIMA establece que la documentación allegada no cumple con los requisitos vigentes.



- * Abandono: Declaración del desistimiento tácito de una petición hecha por un interesado. Perdida Fuerza Ejecutoria: situación por el cual el INVIMA de forma oficiosa o a solicitud de parte (interesado) deja sin efectos jurídicos un acto administrativo proferido por éste.
- * Revocado: situación por la cual el INVIMA puede decidir la extinción del R.S.
- * Suspendido: situación por el cual el INVIMA cancela temporalmente el registro Sanitario al interesado por no aportar la información satisfactoria solicitada mediante el auto emitido en el ejercicio de la revisión/ posterior.
- * Vencido: situación por el cual el INVIMA confirma que el R.S. se encuentra sin renovarse

Mientras la modalidad refiere en un registro sanitario a las acciones comerciales bajo las cuales fue solicitado y/o expedido el Registro Sanitario, estas pueden ser (Decreto 2091 de 1997, 1997):

Tabla 1 Tipos de Modalidad

| Modalidad | Industria Nacional | Industria Extranjera |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Fabricar y vender | X | |
| Importar y vender | | X |
| Importar, envasar y vender | X | X |
| Importar, semielaborar y vender | X | |
| Semielaborar y vender | X | |
| Fabricar y exportar. | X | |

Cáncer: Concepto y estadísticas y Registros

El cáncer es una patología que afecta el crecimiento normal de las células, por lo cual se acumulan y forman tumores y en el año 2015 fue considerado la 2º causa de muerte en el mundo, 70% de los reportes se registran en países de ingresos medios y bajos, categoría en la cual clasifica Colombia. Según el Observatorio Global del Cáncer (GCO) en Colombia la patología con más casos de mortalidad es el cáncer de estómago, haciendo la distinción en prevalencia, incidencia y el número de casos, se encuentra que en las mujeres, el cáncer de mama es el de mayor mortalidad y en los hombres es el de próstata.(Girado Quintero & Villamil Perez, 2019)



Según la Clasificación Jerárquica ATC, el cual consta de catorce grupos anatómicos/farmacológicos principales o de 1er nivel, el grupo L corresponde a agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y el V03AF, agentes detoxificantes para tratamientos antineoplásicos (Natali & Beltrán, 2019), estos son usados en el tratamiento oncológico.

Medicamentos: acceso, disponibilidad e importancia

Entendiéndose como disponibilidad “la relación del volumen y el tipo de los servicios existentes (y recursos) a volumen y tipos de necesidades de los clientes” (Clark & Coffee, 2011), es el tratamiento Oncológico de gran importancia en el mercado farmacéutico y en la salud pública dado que requiere intervenciones oportunas, eficaces y articuladas que mejoren la calidad de vida de los pacientes (Girado Quintero & Villamil Perez, 2019), por tanto los medicamento que lo componen demandan la eficacia en el suministro y acceso a los medicamentos el cual depende de una larga cadena de elementos que deben confluir (Vargas Chaves, 2015), como parte de esta cadena se encuentra la obtención del registro Sanitario y la forma de comercialización de este.

METODOLOGÍA

El proyecto se desarrolla con un enfoque cuantitativo que comprende las siguientes fases:

1. Selección de la base de datos a utilizar: determinando los posibles temas de interés, se procede buscar datos abierto que se asocien al tema.
2. Determinación del análisis estadístico aplicable: por medio de una revisión de las variables que contiene la base de datos seleccionada y teniendo presente la pregunta a la cual se le busca dar respuesta, se establece la metodología estadística que permita teóricamente manejar los datos y dar respuesta al problema.
3. Creación del código e implementación: mediante código de programación el programa estadístico seleccionado, se realiza la descripción gráfica y algoritmos estadísticos seleccionados aplicados en los datos que se tienen.
4. Análisis de los resultados y modelo estadístico: por medio del resultado obtenido en el programa se da la interpretación contextualizada de los datos resultantes.

La base de datos corresponde a los datos abiertos publicados en el INVIMA, “Listado de registros sanitarios” (*Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*, n.d.), la cual se actualiza mensualmente y es tomada a la versión de marzo de 2021, dado que esta contiene el registro de todos los medicamentos, son filtrados por ATC, seleccionando las categorías de interés L y V03AF, se adicionan dos columnas; inclusión en el plan de beneficios “POS” y a quien responde la decisión del



estado regulatorio “Interesado”. Entendiendo que se dará caracterización a variables categóricas se ejecuta el análisis estadístico mediante análisis descriptivo, clústeres y comparativo para modelo logístico y Análisis lineal discriminante.

Se realiza una limpieza previa de la base de datos lo que incluye la selección de las variables que son de interés al planteamiento problema; vigencia, estado regulatorio y modalidad, reduciendo el número de variables a manejar e implementar todo el tratamiento estadístico, que se realiza mediante el programa R y las funciones y librerías allí disponibles.

RESULTADOS

La base de datos contiene 13417 filas y 33 columnas, de las cuales son descartadas 26 variables dado que no tienen aporte en el objetivo del análisis como por ejemplo el número de expediente cum, expediente o nombre exacto del producto. De esta manera la base de datos a utilizar tiene un total de 7 variables, ver Tabla 2.

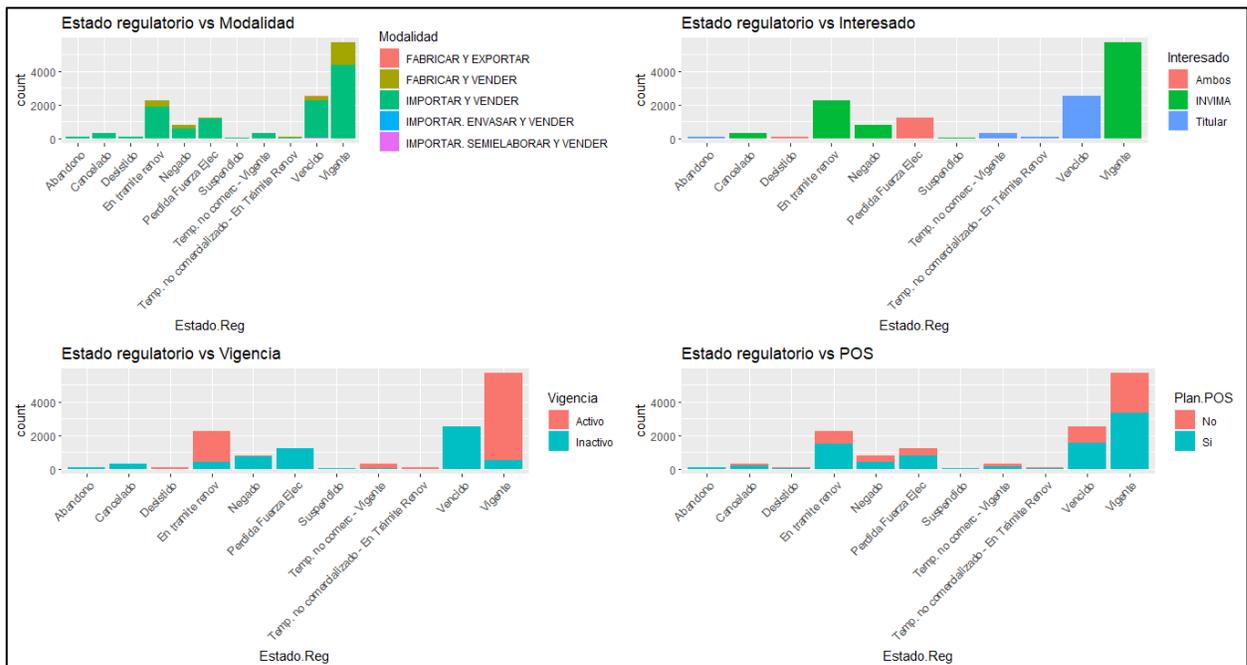
Tabla 2 Descripción de variables

| | Nombre | Niveles | Descripción | Tipo Variable |
|---|---------------|----------------|--|----------------------|
| 1 | Vigencia | 2 | Estado del registro, vigente si puede ser comercializado o Inactivo si no lo es. | Categórica |
| 2 | Estado.Reg | 11 | Denominado estado regulatorio, refiera a la condición del registro | Categórica |
| 3 | Interesado | 3 | Refiere a la parte interesada según el estado regulatorio | Categórica |
| 4 | Via.Admi | 19 | Vía de administración del medicamento | Categórica |
| 5 | Tipo. Rol | 9 | Figura bajo la cual el titular solicita el registro | Categórica |
| 6 | Modalidad | 5 | Tipo de actividad bajo la cual se solicita el registro | Categórica |
| 7 | Plan.POS | 2 | El medicamento se encuentra bajo el plan de beneficios de salud, anteriormente conocido como POS | Categórica |



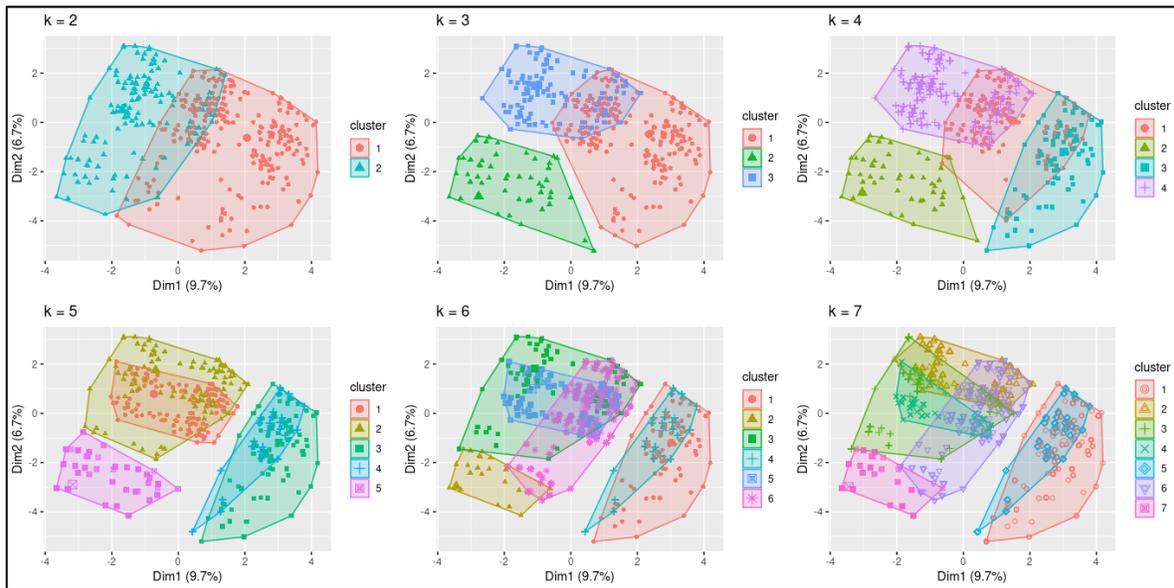
Las dos principales variables de interés corresponden al estado regulatorio y la modalidad, puesto que son las que se asocian con la finalidad planteada. En la **Grafica 1**, podemos encontrar visualmente la relación del Estado regulatorio, respecto otras variables donde se puede decir que el mercado de medicamentos en tratamiento de Cáncer en Colombia esta predominado por medicamento importado y una parte por fabricación y venta local, los únicos estados en los cuales es el titular de registro el directo responsable del estado regulatorio son en abandono, temporalmente no comercializado y en Vencido, por tanto podemos ver que la negación de registros es proporcional a la concesión de estos, no hay una mayor negación a registro locales que a extranjeros, la relación con la vigencia se esperaría que el estado vigente y en Trámite de renovación todo sea activo, sin embargo se encuentra que existe una parte inactiva, probablemente debido a alertas sanitarias correspondientes, mientras en abandono, cancelado, suspendido y vencido, vemos que en su totalidad el registro esta inactivo, parámetro en cual sería grave que un medicamento con tal estado regulatorio se estuviese comercializando. Finalmente se puede ver que solo un poco más de la mitad de estos medicamentos estan cubiertos por el plan de beneficios en salud, es decir que la otra parte debe ser costo de bolsillo, siendo de gran impacto en el paciente, puesto que el Cáncer está clasificado como enfermedad de alto costo.

Gráfica 1 Estado regulatorios vs otras variables



Mediante el algoritmo de DBSCAN, se establecen los clústeres posibles en la base de datos, inicialmente tomamos un estimado entre 2 a 7 centroides, que nos permiten visualizar la distribución de cada uno, **Grafica 2**, donde se puede observar la clasificación de clústeres en las primeras dos dimensiones que tienen una representación de inercia acumulada de los datos del 16.4%, teniendo en cuenta que desde la primera dimensión en adelante esta representación disminuye, son estas dos las dimensiones principalmente usadas en la visualización.

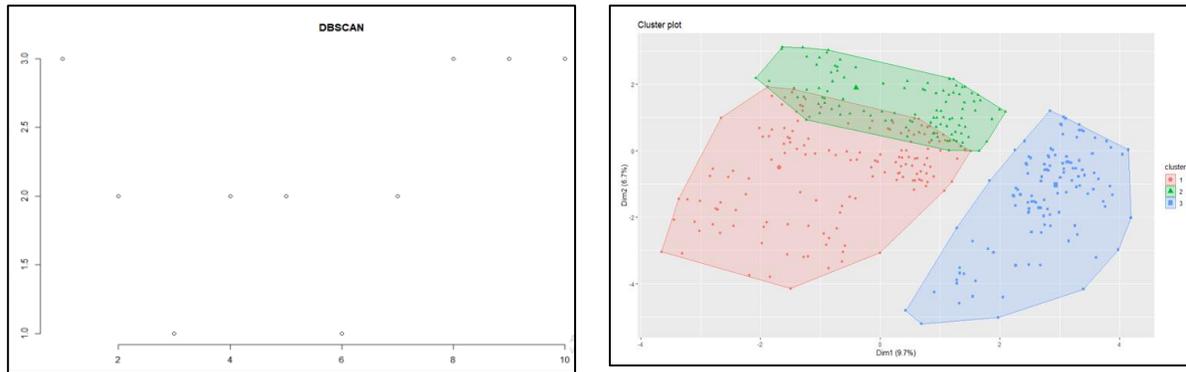
Gráfica 2 Comparativo Clústeres



Se hace necesario establecer el número ideal de clústeres, por lo cual se opta por el método de GAP, con el cual se estima que 3 clústeres es suficiente para la clasificación, **Grafico 3**. El algoritmo se basa en los vecinos más cercanos, por ende, podemos asumir los registros de un mismo clúster tienen características similares más allá de pertenecer a clasificación ATC L o V03AF.



Gráfica 3 Numero de Clústeres optimo



Teniendo en cuenta que las variables son categóricas teóricamente es viable el uso de árboles de clasificación, sin embargo, para los datos trabajados no fue efectiva dado que genera un numero de nodos superior a 32, lo cual el programa no puede operar y al verificar otras combinaciones, la clasificación es tan reducida que solo se obtienen 2 nodos, lo cual no es significativo ni genera nueva información que pueda ser analizada, por tal motivo el uso de este método es descartado.

Para establecer el modelo estadístico adecuado, que nos permita tener buena clasificación de los datos, se inicia con el planteamiento de un modelo multinomial, definido por la ecuación:

$$y = \frac{1}{(2\pi)^{p/2} |\Sigma|^{1/2}} \exp \left[-\frac{1}{2} (x-\mu)' \Sigma^{-1} (x-\mu) \right] \quad (1)$$

Se utilizan las tres principales variables de interés; en el Modelo1, se tomó como salida el Estado.Reg con sus 11 niveles posibles, en el Modelo2 la salida tiene 5 niveles dado que se toma la variable de Modalidad como “y”, para el Modelo3 la salida planteada fue Plan.POS que es de respuesta dicotómica. De esta manera son combinados los modelos dependiendo de la variable salida tomada, las otras dos son las variables asociadas, así en el Modelo1, si la salida es Estado.Reg, “x” está definido por Modalidad y Plan.POS, pero si la salida es Plan.POS (Modelo3) las variables de “x” serán Estado.Reg y Modalidad. La revision de estos modelos nos muestra que las variables no son significativas sin embargo se realiza comparación por AIC, que indica que en caso de utilizar alguno de estos tres el mejor entre ellos es el Modelo2, por tener el menor valor.

A pesar de que se tiene un modelo mejor que otros, este no tiene variables significativas por lo cual se evalúa el modelo lineal generalizado (logit), descrito por la ecuación:



$$\log\left(\frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)}\right) = \alpha + \beta x \quad (2)$$

Entendiendo la descripción de la base de dato se toma la variable Vigencia, como salida, dado que esta refiere a la posibilidad de comercializar o no el medicamento que se encuentra bajo el registro Sanitario correspondiente y siendo esta variable de 2 niveles, nos permite relacionarse las otras dos variables de interés.

Inicialmente se plantea el modelo con salida Vigencia y tomando todas las otras variables (mlogístico), obteniendo un AIC de 12705, las variables que son significativas bajo este modelo son el intercepto, Interesado y Modalidad, por tanto, se hace uso de la función Step para verificar ¿cuál es el mejor modelo asociado mlogístico? El programa estima cuatro posibles modelos, siendo el mejor en el cual se mantiene como “y” a Vigencia, pero solo se toman en cuenta las variables de Interesado, Modalidad y Plan.POS.

El modelo aconsejado no incluye la variable Estado.Reg, que también es de interés, por tanto, se procede a plantear nuevamente otros tres modelos, tomando como base el resultado del modelo step e incluyendo por conocimiento la necesidad de la variable mencionada, con el fin de establecer si esta variable en definitiva no se debe tener en cuenta o es posible incluirla.

El primer modelo planteado (mlogístico_1) mantiene como salida la Vigencia, toma las variables recomendadas por el step; Interesado, Modalidad y Plan.POS e incluye la variable de interés Estado.Reg. En el mlogístico_2 se mantiene la salida y se plantea en “x” Interesado y Modalidad mientras en el mlogístico_3 “x” es Estado.Reg y Modalidad. El Analisis comparativo por AIC entre los tres modelos y el modelo step recomendado por la función, nos indica que es el mlogístico_3 el de menor valor en AIC, entre estos, además este modelo considera las 3 variables de interés del proyecto, por tanto, este es el modelo seleccionado para continuar el analisis estadístico. En la Tabla 3, se puede encontrar la relación de los modelos planteados con su AIC correspondiente.

Tabla 3 AIC de modelos planteados

| Nombre Modelo | AIC | Modelo Base |
|----------------------|------------|--------------------|
| Modelo1 | 43123.22 | Multinomial |



| | | |
|-----------------|----------|----------------------|
| Modelo2 | 11484.59 | Multinomial |
| Modelo3 | 17099.92 | Multinomial |
| mlogistico | 12705.00 | Logit |
| mlogistico_step | 12469.45 | Logit y función step |
| mlogistico_1 | 5895.80 | Logit |
| mlogistico_2 | 12477.71 | Logit |
| mlogistico_3 | 5894.42 | Logit |

Del modelo podemos extraer los exponentes de los coeficientes en los cuales encontramos que se tiene mayor chance de tener un registro inactivo los estados regulatorios de vencido y perdida de fuerza, mientras en la modalidad de importar, envasar y vender tiene un menor chance de encontrarse el registro activo

Mediante la revision del ANOVA podemos encontrar que el valor p de la prueba Chi-cuadrado indica que existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables. El modelo es evaluado mediante su capacidad de predecir correctamente la vigencia de un registro en base a su estado regulatorio y modalidad, por tanto, se realiza la predicción de datos y se compara con los datos reales, creando la matriz de confusión que nos muestra, los datos que fueron clasificados correctamente y los que no, la **Grafica 3** muestra los datos y en tono rosa identifica la proporción de datos mal clasificador y en azul lo que fueron clasificador de manera correcta por el modelo predictivo logístico.

Otro método de clasificación supervisado aplicable en los datos categóricos que se tienen en la base de datos es el Analisis Lineal Discriminante (LDA), para el cual se toma una parte de la base como entrenamiento teniendo en cuenta que nuestra salida Vigencia, contiene dos posibles respuestas, Activo e Inactivo. Se tiene en cuenta la probabilidad de previa según la frecuencia, la prueba de la prueba de hotelling se asume una distribución normal, probablemente dado la cantidad de observaciones que se tienen.

El modelo aplicado para el analisis se realiza mediante la función lda y tomando como salida Vigencia y en “x” se toman las otras 6 variables de la base de datos, se procede a dar predicción de esta salida según el modelo y comparar si tiene buena clasificación (Verde) y mala clasificación (Naranja). **Grafica**



Finalmente, al tener los dos modelos por diferentes algoritmos de Machine Learning, podemos comparar cual tiene mejor predicción o menor error de clasificación, para lo cual se revisa la matriz de confusión de cada modelo, ver **Tabla 4**, donde encontramos que el Modelo logístico tiene 92.7 % de buena clasificación de manera general, para los registros inactivos esta buena clasificación disminuye al 83.5 % mientras para los registros activos aumenta a 99.9%, en el Modelo LDA la clasificación correcta es del 81.3% y al igual que el modelo logístico existe mejor clasificación en los registros activo (93.9%) mientras en los inactivos (65.4%) es decir que el 34.&% de los registros que son inactivos fueron clasificados como activos lo cual en términos de la base de datos indicaría que el medicamento puede comercializarse cuando no es así.

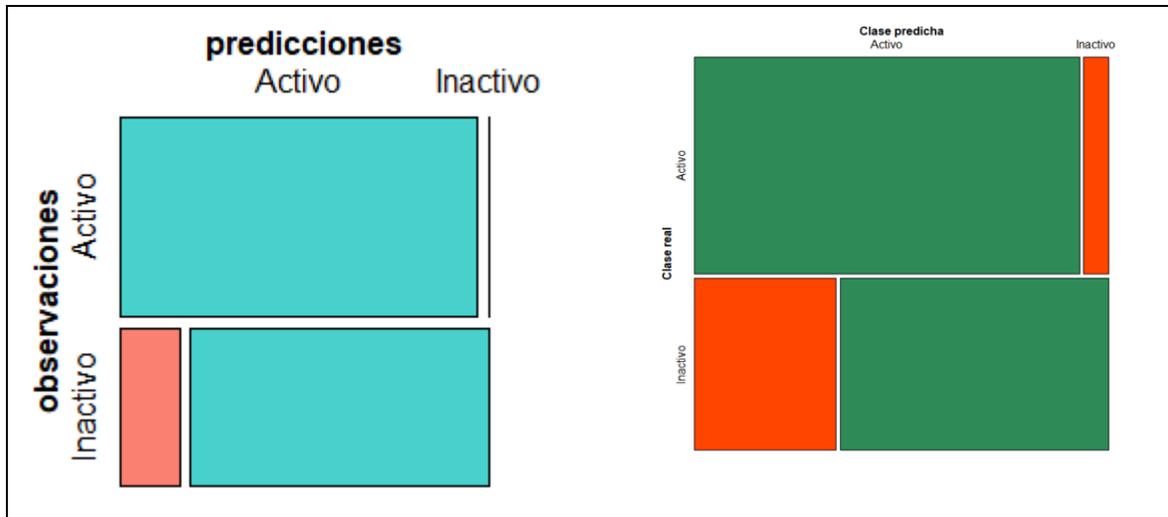
Tabla 4 Comparativa Matrices de confusión

| Modelo Logístico | | | Análisis Lineal Discriminante | | |
|--|--|--|---|--|--|
| <pre>> matriz_confusion predicciones observaciones Activo Inactivo Activo 7485 4 Inactivo 979 4949</pre> | | | <pre>> matriz_confusion Clase predicha Clase real Activo Inactivo Activo 7030 459 Inactivo 2049 3879</pre> | | |

Otra manera de ver la buena y mala clasificación de los modelos propuestos es mediante el mosaico presentado en la **Gráfica 4**, donde se observa en colores fríos la proporción de datos bien clasificado, que se puede ver que es mayor a la proporción mal clasificada y de color cálido. Se puede observar en el modelo logístico predomina el color azul e incluso en la clasificación de los registros activos es casi nulo el color rosa, mientras en el modelo LDA si se identifica claramente el color naranja, que representa la mala clasificación.

Gráfica 4 Mosaico de clasificación de los modelos

| Modelo Logístico | Análisis Lineal Discriminante |
|------------------|-------------------------------|
|------------------|-------------------------------|



El listado de registro sanitarios de medicamento publicado por el INVIMA a marzo de 2021 contiene la clasificación ATC, por lo cual se puede discriminar los registros que corresponden a clasificación L y V03AF, los cuales son utilizados en tratamiento oncológico, de antemano se conoce que la mayoría de los registros asignados son bajo la modalidad de Importar y vender, es decir medicamento extranjero, teniendo en cuenta que esto afecta la disponibilidad del medicamento y que se espera que sea la industria nacional la que crezca se plantean la relación de vigencia, con el estado regulatorio y modalidad de los registros para de esta manera verificar la relación de estas variables, donde se puede ver que la determinación de negar registros a industria nacional y extranjera es proporcional a los que también son asignados como vigentes, sin embargo esto nos muestra que no es una determinación regulatoria que existan más registros de importación que de fabricación nacional, sino una cuestión de que son más las solicitudes de importación, representando una oportunidad para crecimiento en la industria nacional, que con llevaría a mejoras en el acceso a los medicamentos oncológicos, que actualmente solo un poco más de la mitad son costeados por el sistema de salud bajo el Plan de Beneficios.

Mediante la determinación de los modelos de clasificación obtenidos, aunque estos no son aplicables para determinar la vigencia de futuras solicitudes de registro dado que es un estudio más profundo de otras variables determinadas por el ente regulador no descritas en la base de datos ni publicadas, puede describirse el comportamiento de los registros sanitarios de los medicamentos oncológicos en base a las variables de estado regulatorio y modalidad en el caso del modelo logístico y en términos del Estado regulatorio, Interesado, Vía de Administración, Tipo Rol, Modalidad e Inclusión del Plan de Beneficios, para el modelo LDA. En ambos casos los modelos generan buena clasificación para los registros activos, pero en los inactivos tienen un porcentaje mayor de mala clasificación lo que podría interpretarse como



un falso positivo, que indicaría que el registro del medicamento esta activo y puede comercializarse cuando no es así.

CONCLUSIONES

Los registros sanitarios de tratamiento oncológico (ATC clasificación L y V03AF), reportados a marzo de 2021 como vigentes, son en su mayoría de modalidad Importar y Vender solo unos pocos son de Fabricación Nacional, a causa no de una negación de registro sino a que la mayoría de las solicitudes son de importación.

A pesar de que el Cáncer es considerada la segunda enfermedad de mayor mortalidad a nivel mundial y una enfermedad de alto costo en Colombia, solo un poco más de la mitad de los medicamentos vigentes son cubiertos por el Plan de beneficios anteriormente conocido como POS, es decir que el tratamiento posiblemente deba ser asumido por el paciente dado que no lo cubre el sistema, afectando las estrategias propuestas en el documento Conpes 155, especialmente la I) disponibilidad de información confiable, oportuna y pública sobre acceso, precios, uso y calidad de los medicamentos y VII) adecuación de la oferta de medicamentos.

El análisis estadístico de Machine learning mediante métodos supervisados permite obtener un modelo logístico con una buena clasificación del 92.7%, teniendo en cuenta 3 variables y un modelo LDA considerando las 7 variables con una buena clasificación del 81.3%.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clark, R., & Coffee, N. (2011). Why measuring accessibility is important for public health: a review from the Cardiac ARIA project. *Public Health Bulletin of South Australia*, 8(1), 3–8.
- Girado Quintero, C., & Villamil Perez, N. (2019). *PROPUESTA METODOLOGICA PARA EVALUAR LA DISPONIBILIDAD EN EL ACCESO A MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN COLOMBIA*.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. (n.d.). Retrieved May 15, 2021, from <https://www.invima.gov.co/web/guest/inicio>
- Jairo, J., Castro, G., Margarita, B., Díaz, V., & Plazas, E. (2010). La capacidad de manufactura como



un indicador de desarrollo tecnológico en el sector farmacéutico industrial Manufacturing capability as a technological development indicator in the pharmaceutical industry. *Ingeniería e Investigación*, 30(1), 112–117.

Jiménez-valderrama, F. A., & Jiménez-valderrama, F. A. (2012). PRODUCTOS Y PROCEDIMIENTOS FARMACÉUTICOS – RÉGIMEN COMUNITARIO ANDINO , EL ACUERDO ADPIC Y LOS DE COLOMBIA CON LOS ESTADOS UNIDOS Y CON LA UNIÓN EUROPEA * PROCEDURE LEGAL PROTECTION – ANDEAN COMMUNITARIAN LAW , TRIPS AGREEMENT AND FREE TRADE AGREEMENTS CO. *Vniversitas*, 124, 201–233.

Marcela, D., Barbosa, E., Hurtado, A., & Arias, A. (2017). The Colombian pharmaceutical industry: Factors affecting export. *European Journal of Management and Business Economics*, 25(2016), 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.redee.2015.10.004>

Decreto 677, 1995 (1995).

Natali, L., & Beltrán, C. (2019). *EVOLUCIÓN DEL MERCADO FARMACÉUTICO CON RELACIÓN AL DESABASTECIMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN COLOMBIA*. UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES (U.D.C.A).

Decreto 2091 de 1997, 1997 1995 (1997).

Vargas Chaves, I. (2015). Redimensión de las políticas públicas frente al acceso a medicamentos : entre la ausencia , la permisividad y el abandono estatal *. *Estudios Socio-Jurídicos*, 17(1), 169–194.

Zulia, U., Ciencias, R. De, Ve, S., Zulia, U., & Portilla, G. (2010). Regulación en el mercado farmacéutico. *Revista de Ciencias Sociales*, 16, 197–209.