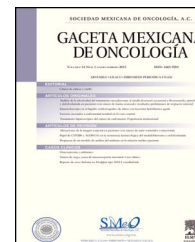




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inclusión de nuevas tecnologías en los sistemas de salud públicos en México: situación regulatoria



Francisco Javier Picó Guzmán*, Raquel Andrea Hernández Gallardo,
Carolina Morfin Thurmer y Esther Jeanne Marie Ruet

LifeSciences Consultants (LSC), Ciudad de México, México

Recibido el 20 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Oncología;
Acuerdos comerciales
innovadores;
Nuevas tecnologías;
Inclusión

KEYWORDS

Oncology;
Innovative
commercial
agreements;
New technologies;
Inclusion

Resumen Uno de los retos que enfrentan hoy en día los sistemas de salud públicos en México es la toma de decisión acerca de la inclusión de nuevas tecnologías de salud. El propósito de este trabajo es analizar las diferentes herramientas que existen para apoyar al responsable de tomar la decisión y para optimizar los beneficios tanto para la institución como para los pacientes. Asimismo, se detalla la importancia del papel del oncólogo, como experto y consejero, en la toma de decisión. Finalmente, para satisfacer los requisitos de la institución, se propone en este trabajo tomar en cuenta los diferentes tipos de incertidumbres inherentes a la gestión de un sistema de salud público con el fin de poder diseñar acuerdos comerciales innovadores. Estos acuerdos permiten dar acceso a terapias de alto costo sin comprometer el buen funcionamiento de la institución.

© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Inclusion of new technologies in Mexican public health systems: Regulatory situation

Abstract One of the biggest challenges currently faced by Public Health Systems in Mexico is the decision making process about the potential inclusion of new health technologies. The aim of this work is to analyse the different tools that could help the decision-maker to optimise the benefits for the institution, as well as for the patients. This paper also focuses on the relevance of the role played by the oncologist, as an expert and advisor, in the decision making process. Finally, to fulfil the institution's requirements, it is suggested to consider the different type

* Autor para correspondencia. Anatole France 152, Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo, CP 11550, Ciudad de México.

Teléfono: +52 1 5437 5618.

Correo electrónico: jpico@consultingls.com (F.J. Picó Guzmán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.004>

1665-9201/© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

of uncertainties linked to the management of a public health care system in order to design innovative commercial agreements. These agreements provide access to high cost therapies without compromising the management of the institution.

© 2016 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los avances científicos en el desarrollo de nuevos tratamientos están cambiando el panorama en la toma de decisión gestional en salud, al presentar alternativas terapéuticas en los sistemas de reembolsos que requieren evaluar sus resultados clínicos, económicos y su implementabilidad en la práctica clínica; muchas veces sin contar con la absoluta certeza de su impacto en cada rubro mencionado.

Las autoridades de salud mexicanas crearon en el 2004 el Centro de Evaluación Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) para tal fin. El CENETEC cuenta con la responsabilidad de llevar a cabo los estudios de evaluación de tecnologías en el área de salud, a fin de proveer a las instituciones nacionales de salud con información más completa para su toma de decisión¹. Tras la aprobación de una tecnología sanitaria por parte de CENETEC, cada aseguradora pública tiene la responsabilidad de deliberar y decidir sobre la posible inclusión de la nueva tecnología², según las evaluaciones de sus propios comités internos.

Para dicha evaluación, podemos encontrar 3 diferentes tipos de comités de inclusión³, que se diferencian en el proceso del análisis y en la perspectiva de evaluación:

1. Comités que basan su proceso en 2 etapas de análisis: las implicaciones clínicas y los impactos en el presupuesto. Ante estos comités, como los que se encuentran en el Instituto Mexicano de Seguridad Social, PEMEX o el Seguro Popular, deben presentarse informes con extensa información respecto a los aspectos médicos y económicos de cada tecnología.
2. Consejos, en los que se lleva a cabo una discusión entre los diferentes miembros acerca de los aspectos clínicos y económicos implicados en el uso de la tecnología a evaluar, como es el caso del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
3. Comités como el de la Secretaría de Marina, en los que se presenta un dossier con el análisis de la información requerida, pero el mayor criterio de decisión es si la molécula o tecnología ha sido ya aprobada por el Consejo de Salubridad General y si cuenta con clave de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Así, la adopción de las nuevas tecnologías radica en gran medida sobre la preferencia del médico tratante.

El hecho de que cada institución posea políticas propias para la inclusión de nuevas tecnologías, como muestra la [figura 1](#), genera disparidades sobre la equidad de tratamientos entre los derechohabientes de las instituciones

públicas (alrededor del 90% de la población), con un proceso de acceso y reembolso que se ha vuelto cada vez más complejo. Esto, aunado a las políticas orientadas a la contención de costos puestas en marcha, está generando un escenario de reembolso de medicamentos muy limitado en los últimos años en las instituciones de salud en México.

Por ejemplo, de las 75 nuevas moléculas que se presentaron en el 2013 para su inclusión, solo 47 fueron incluidas por el Consejo de Salubridad General. Por su parte, de estas 47 moléculas incluidas solamente accedieron al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado el 50% y al IMSS el 36%. Las razones más frecuentes para este rechazo se relacionaron con seguridad, eficacia o fallos en los estudios o en la información proporcionada⁴.

Criterios clínicos para la evaluación de nuevas tecnologías en Oncología

En la perspectiva oncológica que nos afecta, y en términos de la comparación de mejoras clínicas, Kreeftmeijer⁶ afirma que la variable de referencia de mayor relevancia en cuanto a la toma de decisiones debería ser la supervivencia global, seguida por la sobrevivencia libre de progresión. Sin embargo, estas variables no están siempre disponibles tras la publicación de los resultados clínicos: es necesario considerar otras variables. En el [tabla 1](#) se incluye el listado de los posibles resultados clínicos que se consideran en una evaluación.

Por otra parte, hoy en día dichos estudios suelen mostrar también aspectos relacionados con la morbilidad, la discapacidad, o la calidad de vida⁷, que son indicadores más vinculados con el beneficio clínico en términos de los efectos adversos de los tratamientos. Los criterios de discapacidad y calidad de vida han empezado a tener valor en decisiones de la Food and Drug Administration a partir de 1986⁸; sin embargo, la ambigüedad de estas mediciones reside en el hecho de que no hay ciencia exacta en sus cálculos. Esta evolución de los indicadores de salud permite agregar dimensiones éticas y conceptuales, más allá del puro análisis clínico de los resultados en los ensayos.

Criterios económicos para la evaluación de nuevas tecnologías en Oncología

En las evaluaciones económicas existen 2 tipos de esquemas: las evaluaciones completas y las parciales⁹. Las completas comparan 2 o más alternativas y evalúan tanto los costos

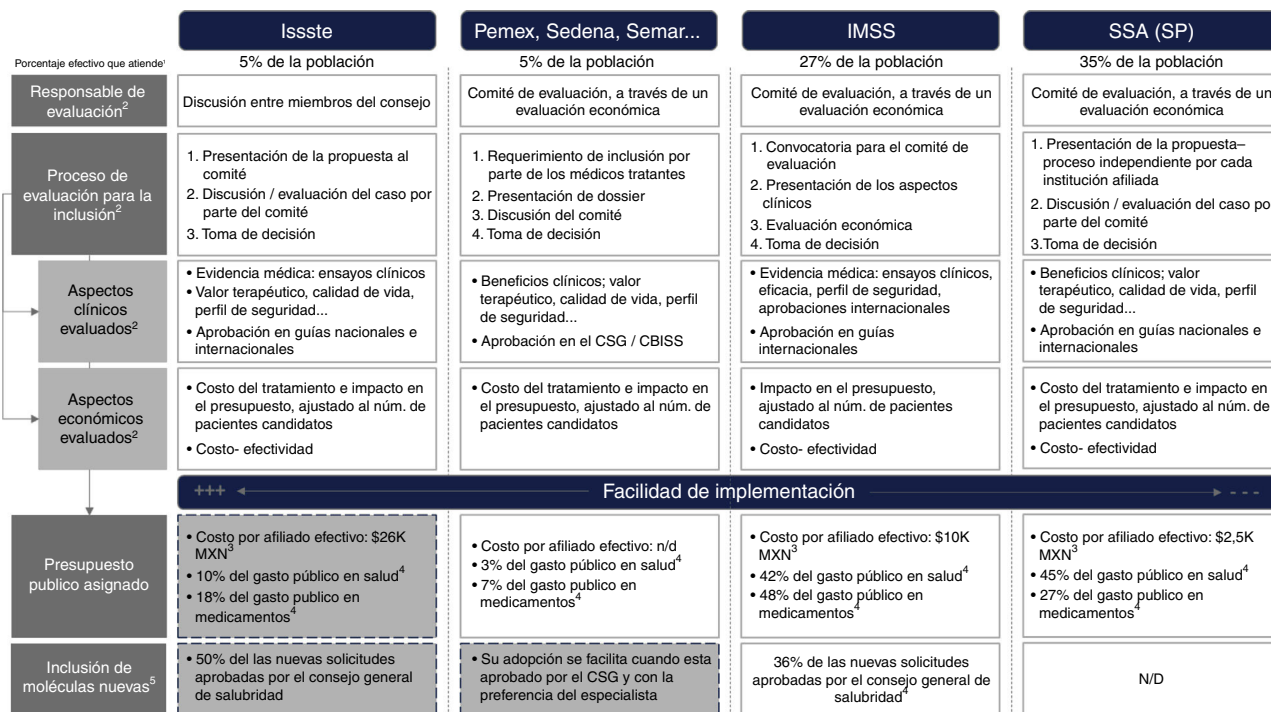


Figura 1 Resumen del proceso de evaluación e inclusión por institución de salud pública³⁻⁵.

Tabla 1 Variables que son evaluadas para la comparación de resultados clínicos, por orden de importancia

Variables para la comparación de resultados clínicos oncológicos	
Supervivencia global (SG)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se produce la muerte por cualquier causa
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa
Respuesta completa (RC)	Desaparición de la enfermedad en 2 determinaciones sucesivas en un periodo inferior a 4 semanas
Respuesta parcial (RP)	La suma de todas las lesiones disminuye >50% en al menos 4 semanas; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión de las lesiones
Estabilidad de la enfermedad	La suma de las lesiones disminuye <50% o el tamaño de una o más lesiones se incrementa en menos del 25%
Tasa de adherencia al tratamiento	Hace referencia al grado de apego del paciente hacia las indicaciones médicas recibidas con respecto a su tratamiento (p. ej. porcentaje de las dosis prescritas que dicho paciente toma en el lapso de tiempo establecido)

como los efectos sobre la salud (beneficios o resultados); una evaluación parcial analiza solo una alternativa, o bien, varias alternativas, pero evalúa solo un criterio (costos o efectos).

Las evaluaciones completas (las más utilizadas) se clasifican en 4 tipos a su vez, ampliamente conocidos, pero cuyo uso adecuado conviene aclarar.

1. *Análisis de minimización de costes:* evaluación económica de 2 o más opciones que tienen el mismo efecto sobre la salud (eficacia, efectividad, riesgos, efectos secundarios...), por lo que se comparan solo sus costos y se elige la alternativa más económica.
2. *Análisis de coste-efectividad:* evaluación del efecto en salud y costo de 2 o más opciones en unidades de

efectividad (clínica) y en términos monetarios (costos). Es indispensable que los efectos se midan en la misma unidad de efectividad (años de vida, supervivencia, núm. de eventos, porcentaje de respuesta, etc.) para que puedan ser comparables.

3. *Análisis de coste-utilidad:* similar al análisis de coste-efectividad, pero la efectividad se ajusta por la calidad de vida. Por lo tanto, se comparan en unidades de años de vida ajustados por calidad (AVAC, o en inglés QALY) y estas unidades se ajustan por utilidades o medida de las preferencias de los individuos por diferentes estados de salud.
4. *Análisis de coste-beneficio:* evaluación económica que valora los efectos sobre la salud de la nueva tecnología; los recursos se valoran en unidades monetarias. De modo

que se debe llevar a cabo el programa si el beneficio neto (diferencia de beneficios) es superior a los costes netos (diferencia entre los costes), porque incrementará el bienestar global de la sociedad.

Así, dependiendo del tipo de tecnología, del objetivo de la institución y de la evidencia disponible, se debe seleccionar la mejor evaluación posible.

Retos para la adopción de las nuevas tecnologías en México

Hoy en día, México enfrenta grandes retos para lograr una distribución eficiente de los recursos en los sistemas de salud. Por ende, es necesaria la aplicación de estrategias que conduzcan a decisiones racionales, justas y transparentes. El Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud es el instrumento que pone a disposición insumos para la salud seguros, eficaces y de calidad, a partir de un proceso selectivo que determina aquellas tecnologías sanitarias para las cuales existe evidencia sólida de efectividad y seguridad, y que además resulten ser costo-efectivas en su utilización. Para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, se requiere entonces que el solicitante presente un informe del estudio de evaluación económica de su producto.

De acuerdo con el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, en México existen 3 criterios de «aceptabilidad»¹⁰:

1. *Minimización de costos*: la nueva tecnología debe ser costo-ahorrativa.
2. *Costo-efectividad/costo-utilidad*: debe ser, o bien, una tecnología dominante (más efectiva, menos costosa), o tener una tasa de costo-efectividad incremental menor que un producto interior bruto per cápita por año de vida ganado, o por año de vida ajustado por calidad (QALY).
3. *Costo-beneficio*: la tasa interna de retorno debe ser al menos 2 puntos superior a la tasa interna de retorno de los certificados del tesoro federal.

Además, la guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud determina que el análisis de costo-efectividad es indispensable, y que puede ser complementado, por separado, con un estudio de costo-utilidad. O bien, en caso de igualdad en beneficios y desventajas (con fundamentos científicos basados en metaanálisis o ensayos clínicos), un análisis de minimización de costos resulta suficiente¹¹.

Problemática al acceso a medicamentos oncológicos de alto costo en México

El acceso a los medicamentos es parte fundamental de toda política farmacéutica en el área de la Oncología y uno de los pilares fundamentales de las políticas de salud pública¹². Las dificultades suelen comenzar cuando el precio del medicamento rebasa el umbral de la costo-efectividad admitida en cada país, en este caso México. Dicho umbral está formado por una ecuación en la que en el numerador está el

diferencial de beneficio y en el denominador, el diferencial de costo.

Por tanto, el producto comparador para el beneficio y el costo actual es el punto de partida sobre el que estimar el diferencial con la nueva alternativa terapéutica.

Las empresas farmacéuticas tienen lineamientos internacionales precisos para la fijación de sus precios; y las instituciones tienen restricciones financieras que no pueden rebasar.

En países con sistemas de salud donde las tasas de cobertura, diagnóstico y tratamiento están al nivel de la epidemiología del tumor, la incorporación de una nueva tecnología sanitaria (*device* o fármaco) se justifica por la comparativa de sustitución entre las opciones disponibles en el mercado. Pero en México, el delta de acceso de las nuevas tecnologías no permite aplicar en todos los casos dichas fórmulas, y se podrían requerir acuerdos comerciales entre proveedores y pagadores más amplios, con mediciones de resultados más adecuados a la realidad de información disponible, con compartición de riesgo medible y claramente consensuado tanto por parte del fabricante como del pagador, e incluso del implementador del servicio de salud.

Además, en el manejo de la Oncología de los países emergentes, los pacientes suelen requerir atención en estadios avanzados del tumor, los que, en contraste con los pacientes diagnosticados en etapas tempranas, requieren los tratamientos de mayor costo y con un impacto en supervivencia más comprometido.

Rol del oncólogo en evaluaciones de tecnologías en salud, a nivel internacional

A nivel internacional, el rol de los oncólogos en la evaluación de estas inclusiones adquiere diferentes significados. En Canadá, 2 tipos de oncólogos (el oncólogo tratante y el oncólogo académico) forman parte de los comités de evaluación de tecnologías en salud¹³. Estos médicos están apoyados por un economista especializado en salud, más un representante de asociaciones de pacientes, más 2 tomadores de decisión de agencias de Oncología y de un experto del comité. El interés de incluir al oncólogo tratante permite garantizar la aportación de la experiencia de los pacientes. Sin embargo, en Canadá, los oncólogos prestan mucha atención al aspecto económico: según el estudio de Berry et al.¹⁴, el 75% de los oncólogos canadienses apoyan la inclusión de nuevos fármacos solo si aportan al margen del costo-beneficio, cuando en Estados Unidos, el 67% de los oncólogos apoyan la inclusión de fármacos cualquiera que sea su precio.

En Reino Unido, los miembros de los comités de evaluación reciben una capacitación específica antes de poder participar en la evaluación de tecnología en salud¹⁵. Esta capacitación permite desarrollar habilidades para el análisis de evidencia clínica y del impacto económico.

En Estados Unidos, la evaluación de tecnologías en salud se realiza, mayoritariamente, a través de agencias externas tanto para las aseguradoras privadas¹⁶ como para las agencias locales de Medicaid¹⁷. Estas agencias externas trabajan con resultados científicos de estudios clínicos, y muchas veces la parte de costos no está tomada en cuenta¹⁸. Esta situación se debe, en gran parte, al sistema

de financiamiento de tratamientos de cáncer en Estados Unidos. Por ejemplo, entre 2004 y 2008, todos los fármacos oncológicos aprobados por la Food and Drug Administration han sido cubiertos por Medicare, cuando, en Reino Unido, el National Institute for Health and Clinical Excellence incluyó menos de la mitad de los fármacos aprobados para la European Medical Agency¹⁹.

Posibles roles del oncólogo mexicano

En el caso de México, si bien no ha existido un programa de capacitación que defina y dé soporte al papel del oncólogo en los procesos de inclusión de nuevas tecnologías, su opinión es solicitada. Entonces, es tarea del oncólogo participar de forma activa, sensibilizando al cuerpo administrativo y promoviendo el acceso y uso eficiente de las nuevas tecnologías dentro de la institución.

Por ejemplo, el costo del medicamento podría no ser tan determinante en el impacto presupuestal del manejo del paciente con cáncer cuando se analiza desde la perspectiva del tabulador por estadio y del porcentaje de pacientes que requiere cada ciclo y línea de tratamiento. Es decir, que un medicamento de tercera línea metastásica aplicado al 2% de los casos, por alto costo que tenga, podría representar un impacto casi nulo en el presupuesto actual por tabulador.

Solamente el oncólogo dispone del conocimiento para racionalizar el uso de los productos, definir los algoritmos de tratamiento, analizar la capacidad curativa o paliativa del paciente y, por tanto, tiene mucho más control sobre el presupuesto del que podría parecer *a priori*.

Los oncólogos a veces no pueden o no logran homogeneizar el tratamiento por tipo de tumor y estadio, lo que obliga a los gestores ante la incertidumbre del gasto a imponer restricciones de acceso (basadas en precio unitario de productos). Esta situación podría ser resuelta con acuerdo que contemplen el precio promedio del paciente por estadio y que permitan diseñar estrategias poblacionales de cobertura del gasto.

El oncólogo debería participar en esta planificación gestional de la enfermedad en concordancia con los financieros de su institución, para racionalizar la práctica clínica por tipo de terapia y no por costo unitario de dosis. Herramientas como «torre de control» son excelentes ejemplos de intentos de racionalizar el uso de estos productos de alto costo, pero podría evolucionar a una visión poblacional que dé alternativas a tratamientos más avanzados en los casos necesarios contra un gasto base y unos porcentajes de uso razonables y clínicamente justificados.

Tipos de acuerdos comerciales innovadores en el mundo

Ante los obstáculos que preceden a la introducción de nuevas tecnologías, en los últimos años se ha incentivado el empleo de acuerdos comerciales innovadores, que buscan reducir la incertidumbre clínica, práctica y financiera, y promover el acceso. Estos acuerdos son un contrato comercial entre la industria farmacéutica y el pagador en los que la cobertura de ciertos productos se condiciona a variables como la efectividad, el volumen de ventas y los resultados

en la salud; y, además, se promueve el manejo de evidencia y de información certera.

Los modelos contractuales para productos innovadores están determinados por las características de la enfermedad, del producto y de los objetivos financieros, buscando así cubrir las necesidades específicas de cada situación (duración de los tratamientos y cronología de la enfermedad, tasa de respuesta y complicaciones, posología y desperdicio, costos por cobertura y presupuesto, etc.).

Por otro lado, las categorías de compra se ven influidas principalmente por 3 tipos de incertidumbres: financiera, de resultados clínicos y de la práctica clínica:

1. *Incetidumbre financiera*: surge cuando el costo de la terapia es elevado y el financiador no puede controlar el gasto real al implementarla (número de dosis incierto, volumen total de dosis desconocido, poblaciones no limitadas, etc.).
2. *Incetidumbre de resultados*: surge cuando los resultados buscados con la terapia presentan variabilidad por las tasas de respuesta, duración de la respuesta, etc.
3. *Incetidumbre clínica*: surgen cuando la práctica real pudiera no permitir llegar a los resultados esperados de la terapia debido a los sistemas de implementación (falta de pruebas para seleccionar pacientes, carencias en recursos físicos o humanos, retrasos en su aplicación por el sistema administrativo, etc.).

Además, estas incertidumbres seguramente deberían evaluarse de manera diferente si se aplican a poblaciones o a individuos.

Conclusiones

La perspectiva clínica, la perspectiva gestional y la perspectiva económica tienen que unirse en el proceso de toma de decisiones sobre temas tan relevantes como la Oncología.

Son decisiones que, al tratarse de una terapia en continua innovación desde la perspectiva clínica, siempre presentarán retos a los gestores para disponer de la mejor alternativa terapéutica posible con la evidencia clínica necesaria.

La incertidumbre en la toma de estas decisiones es algo intrínseco a la labor diaria del oncólogo (en temas clínicos) y del gestor (en temas de facilitar los recursos disponibles). Negar la incertidumbre con medidas de «inclusión» o «exclusión» de la innovación, simplemente, elimina la incertidumbre, pero no maximiza los recursos del sistema.

La maximización de los recursos del sistema «incierto» va a requerir, de todos los implicados, modelos de proyección del gasto, medición de los resultados clínicos obtenidos y flexibilidad en los modelos de negociación con fabricantes y prestadores de productos/servicios de salud.

El oncólogo no puede dejar de aspirar a ofrecer al paciente oncológico la mejor alternativa disponible con los controles regulatorios pertinentes y, por tanto, debe ser un actor clave y único como enlace con los gestores para el modelaje, implementación y cumplimiento de nuevas soluciones de acceso que maximicen los recursos existentes al servicio del paciente oncológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud - Programa Sectorial de Salud 2013-2018. México. Diario Oficial de la Federación. 2013.
2. Gonzalez Retiz ML. Experiencia de CENETEC-Salud en México; 2014.
3. LSC. Oncology drug launch support plan; 2015.
4. Carmona C, Casares R, Escandón E. Perspectivas del sector salud en México para el 2015. México: Price Waterhouse Coopers; 2014.
5. Dantés OG, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. *Salud Púb Méx*. 2011;53: s220-32.
6. Kreeftmeijer J, Ryan J. Hierarchy of clinical endpoints in hta decision making in oncology. Estados Unidos: ISPOR; 2015.
7. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment - Chapter X. Selected issues in HTA. National Library of Medicine:USA;2014.
8. Battista RN, Hodge MJ. Quality of life research and health technology assessment-a time for synergy. *Qual Life Res*. 1996;5:413-8.
9. Ortega A. Farmacoeconomía. 3ª edición Madrid: Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 69-84.
10. Delgado E, Gomes de Freitas P, Castro H, Galindo RM. La aplicación de las evaluaciones económicas en los procesos de toma de decisión. Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2014.
11. Ruelas Barajas E, Córdova Villalobos JÁ. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. México: Dirección General Adjunta de Priorización Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud; 2008.
12. Organización Panamericana de la Salud. El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas. Octubre 2009. [En línea]. [consultado 1 Abr 2016]. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Alto%20Costo%20Americas.pdf>. [Accedido: 01-abr-2016].
13. Rocchi A, Chabot I, Glennie J. Evolution of health technology assessment: Best practices of the pan-Canadian Oncology Drug Review. *Clin Outcomes Res*. 2015;7:287-98.
14. Berry SR, Bell CM, Ubel PA, et al. Continental divide? The attitudes of US and Canadian oncologists on the costs, cost-effectiveness, and health policies associated with new cancer drugs. *J Clin Oncol*. 2010;28:4149-53.
15. Hill S, Garattini S. Technology Appraisal Programme of the National Institute for Clinical Excellence: a review by the WHO. Reino Unido: NICE; 2003.
16. Trosman JR, Van Bebber SL, Phillips KA. Health Technology assessment and private payers' coverage of personalized medicine. *J Oncol Pract*. 2011;7 3 Suppl:18s-24s.
17. Sullivan S, Watkins J. Health technology assessment in health-care decisions in the United States. *Value Health*. 2009;12.
18. Neumann PJ, Bliss SK, Chambers JD. Therapies for advanced cancers pose a special challenge for health technology assessment organizations in many countries. *Health Aff. (Millwood)*. 2012;31:700-8.
19. Mason A, Drummond M, Ramsey S, Campbell J, Raisch D. Comparison of anticancer drug coverage decisions in the United States and United Kingdom: Does the evidence support the rhetoric? *J Clin Oncol*. 2010;28:3234-8.