

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Impacto económico de los ensayos clínicos en oncología en el
hospital Clínico San Carlos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Oliver Astasio González

Directores

**Mar García Arenillas
Emilio Vargas Castrillón**

Madrid

© Oliver Astasio González, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Impacto económico de los ensayos clínicos en oncología en el hospital Clínico San Carlos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

OLIVER ASTASIO GONZÁLEZ

DIRECTORES

MAR GARCÍA ARENILLAS; EMILIO VARGAS CASTRILLÓN

A todos mis conocidos y familiares que me dieron ánimos en algún momento donde el dolor de cabeza era mayor que el deseo de acabar este proyecto.

AGRADECIMIENTOS:

A mis grandes amigos por apoyarme continuamente para llegar a ser lo que ellos denominaban: “Dogtor”.

A mi querida adjunta Ana Terleira por escuchar mis ideas y aguantarme.

A mi adjunta Lourdes por ofrecerme la idea de esta tesis y su apoyo en las etapas iniciales de su desarrollo.

A mi tutora de residentes Leonor, por su incondicional apoyo a los residentes del servicio y por su gran labor en la docencia.

A mi adjunto Antonio P. por su colaboración en la redacción literaria de los artículos de la tesis y su apoyo en la obtención de datos.

A mi director de tesis Emilio, por estar siempre dispuesto a ayudarme, por releer la tesis todas las veces que fueron necesarias y, por insistir constantemente, hasta llegar a ser molesto, en que acabase esta tesis.

A mi directora de tesis y tutora de residentes Mar, por su apoyo a los residentes del servicio, su labor en la docencia y su ayuda en la redacción y corrección de este proyecto.

A todo el personal del servicio de oncología médica que en algún momento ha ayudado a deshacerme de mis dudas metafísicas.

A mi familia que siempre ha estado apoyándome en todo.

Índice

Índice de tablas:	5
Índice de ilustraciones:	7
Resumen:	9
Abstract:	13
Listado de abreviaturas:	17
1. Introducción.	21
1.1. Ensayos clínicos con medicamentos.	21
1.2. Ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital Clínico San Carlos	29
1.3. El cáncer: perspectiva social y económica.	31
1.4. Gasto en medicamentos en nuestro país.	36
1.5. Controversia de los EC.....	40
1.6. Costes derivados de ensayos clínicos.	43
1.6.1. Costes farmacológicos	43
1.6.2. Costes de procedimientos	45
1.6.3. Evaluación de los costes de los ensayos clínicos	45
1.7 Justificación.....	51
2. Hipótesis y objetivos:	56
2.1. Hipótesis.....	56
2.2. Objetivos	56
3. Material y métodos:	62
3.1. Ámbito del estudio.	62
3.2. Periodo de estudio.	62
3.3. Tipo de estudio.	62
3.4. Criterios de inclusión.	63
3.5. Criterios de exclusión.....	63
3.6. Tamaño muestral.	63
3.7. Recogida de información.	64
3.7.1. Fuentes de información para EC	64
3.7.2. Fuentes de información para pacientes de los EC	64
3.7.3. Redcap	65
3.7.4. Datos económicos.....	69
3.8. Procesamiento secundario y análisis de datos.	77
3.9. Consideraciones éticas y legales	80

4. Resultados	84
4.1. Características generales de los ensayos clínicos.....	84
4.2. Coste en medicamentos en investigación.....	86
4.2.1. Coste en medicamentos en EC de tumores de vejiga y vías urinarias.....	95
4.2.2. Coste en medicamentos en EC de tumores de próstata.	101
4.2.3. Coste en medicamentos en EC de tumores gastrointestinales.....	106
4.2.4. Diferencias entre el coste en medicamentos según patologías tumorales. .	111
4.3. Coste en pruebas complementarias en investigación	114
4.3.1. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores de vejiga	116
4.3.2. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores de próstata	118
4.3.3. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores gastrointestinales ..	120
4.3.5. Diferencias entre el coste pruebas complementarias según patologías tumorales.	121
4.4. Coste global en EC.....	124
4.5. Costes evitados asociados a EC	126
4.5.1 Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de vejiga y vías urinarias	127
4.5.2. Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de próstata	130
4.5.3. Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de gastrointestinales ..	133
4.6. Costes totales de EC incluyendo tratamientos experimentales posteriormente aprobados.	136
4.7. Coste evitado en pruebas complementarias.....	138
4.8. Ahorro generado por los costes evitados derivados de los EC.....	140
4.8.1. Tumores de vejiga y vías urinarias	140
4.8.2. Tumores de próstata.....	141
4.8.3. Tumores gastrointestinales	142
4.8.4. Global de los tratamientos de los EC	143
4.8.5. Pruebas complementarias	144
5. Discusión	150
5.2. Limitaciones del estudio y validez	163
5.3. Aportaciones del estudio	167
5.4. Líneas futuras	168
6. Conclusiones:	172
7. Bibliografía:	178
8. Comunicaciones/publicaciones derivadas del estudio:	188

9. Anexos:	192
A. Anexo de variables:	192
B. Protocolo de tratamiento de tumores del servicio de oncología médica del HCSC 2016:	202
C. Protocolo de tratamiento de tumores del servicio de oncología médica del HCSC 2019:	206
D. Autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.	212

Índice de tablas:

Tabla 1. Coste de los cuidados del cáncer global, cáncer de próstata y cáncer colorrectal en la Unión Europea en 2009.....	33
Tabla 2. Distribución del gasto farmacéutico 2018/2019	38
Tabla 3. Distribución del número de envases, gasto por receta e importe por envase por nivel asistencial, 2018/2019. A. Primaria.....	38
Tabla 4. Distribución del gasto por grupo farmacéutico	39
Tabla 5. Problemas de la utilización de los medicamentos.....	44
Tabla 6. Coste de tratamientos médicos por año y paciente según área terapéutica (Euros)	49
Tabla 7. Ejemplo de variables del CRD.	67
Tabla 8. Ejemplo de Excel con el cálculo de costes asociados a medicación de los EC.....	72
Tabla 9. Característica de EC tumores de próstata.	84
Tabla 10. Características de EC de tumores de vejiga y vías urinarias.	85
Tabla 11. Características EC de tumores gastrointestinales.	86
Tabla 12. Medicamentos en investigación de los EC.....	87
Tabla 13. Tratamiento estándar de las patologías fuera de los EC.	88
Tabla 14. Pacientes y tratamientos por estudio.....	90
Tabla 15. Listado de precios de medicamentos según PLV.....	91
Tabla 16. Listado de medicamentos en Investigación sin precio de mercado.....	93
Tabla 17. Uso de placebo en EC.....	95
Tabla 18. Fármacos experimentales en EC de vejiga y vías urinarias.	95
Tabla 19. Tratamiento estándar según la PCH vejiga.	96
Tabla 20. Costes por paciente en EC de tumores de vejiga y vías urinarias.....	97
Tabla 21. Coste de los tratamientos en EC vejiga y vías urinarias.....	99
Tabla 22. Medicamentos en investigación EC próstata.	101
Tabla 23. Tratamiento estándar fuera de EC próstata.....	102
Tabla 24. Costes por paciente en EC de tumores de próstata.....	103
Tabla 25. Coste de tratamiento EC próstata	104
Tabla 26. Medicamentos en investigación EC gastrointestinales.....	106
Tabla 27. Tratamiento estándar fuera de EC gastrointestinales	107
Tabla 28. Costes por pacientes en EC gastrointestinales.....	108
Tabla 29. Coste de tratamiento EC gastrointestinales.....	109
Tabla 30. Costes totales de tratamiento según las áreas de EC.....	112
Tabla 31. Costes globales de tratamiento en EC.	113
Tabla 32. Pruebas complementarias realizadas en el estudio 2018/042	114
Tabla 33. Precio de las distintas pruebas complementarias según Comunidades Autónomas	115
Tabla 34. Coste de pruebas complementarias EC vejiga.....	116
Tabla 35. Coste de pruebas complementarias EC próstata.....	118
Tabla 36. Coste de pruebas complementarias EC gastrointestinales.	120
Tabla 37. Número de pacientes por patologías y seguimiento en días.....	121
Tabla 38. Costes totales en pruebas complementarias según las áreas de EC.....	122
Tabla 39. Coste total de TAC toraco-abdomino-pélvicos y TAC craneales.....	123
Tabla 40. Coste total de pruebas complementarias en todos los EC	123
Tabla 41. Coste total de EC.....	125

Tabla 42. Costes por paciente en EC vejiga y vías urinarias, y tratamientos experimentales.	128
Tabla 43. Coste de los tratamientos experimentales en EC de vejiga y vías urinarias que actualmente se encuentran aprobados.	129
Tabla 44. Costes por paciente en EC próstata, y tratamientos experimentales.	131
Tabla 45. Coste de los tratamientos experimentales en EC de próstata que actualmente se encuentran aprobados.	132
Tabla 46. Costes por paciente en EC gastrointestinales, y tratamientos experimentales.	134
Tabla 47. Coste de los tratamientos experimentales en EC de tumores gastrointestinales que actualmente se encuentran aprobados.	135
Tabla 48. Coste de los tratamientos experimentales en EC que actualmente se encuentran aprobados.	136
Tabla 49. Coste de los tratamientos experimentales en EC que actualmente se encuentran aprobados, pero no indicados en la patología del estudio.	137
Tabla 50. Coste en pruebas complementarias y diferencias de costes medio por paciente.	139
Tabla 51. Coste en pruebas complementarias tras la externalización.	139
Tabla 52. Costes asociados a EC (F. Capdevila).	159

Índice de ilustraciones:

Ilustración 1. Ciclo vital del medicamento	27
Ilustración 2. EC fase II y fase III presentados al CEIm del HCSC durante los años 2018-2020	30
Ilustración 3. EC autorizados por la AEMPS, según promotor, distribuidos por años en el periodo 2014-2020.	31
Ilustración 4. Cuadro de procedimientos de un EC	41
Ilustración 5. Distribución de procedimientos y costes asociados en 68 pacientes con cáncer en 20 EC y la comparación con las condiciones del SOC(29)	47
Ilustración 6. Hospital Clínico San Carlos	62
Ilustración 7. Ejemplo de Excel con el cálculo de costes asociados a pruebas complementarias de los EC	76
Ilustración 8. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio	90
Ilustración 9. Diseño estudios Herledan	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 10. Distribución de los costes en EC comerciales y no comerciales (F. Capdevila)	160

Impacto económico de los ensayos clínicos en oncología en el hospital Clínico San Carlos

Resumen:

Introducción: El cáncer es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, e igualmente una de las áreas principales de investigación y realización de ensayos clínicos (EC). En España en 2015, el cáncer fue la segunda enfermedad que más años de vida perdido causó y se estimaron los costes directos de tratamiento hospitalario de esta patología en 2,8 millones de euros (casi el 10% del gasto sanitario español y el 0,66% del PIB (producto interior bruto) de ese año.)

Objetivos: Revisar y describir los costes directos en medicamentos y pruebas complementarias asociados a la realización de ensayos clínicos en oncología en el Hospital Clínico San Carlos.

Método: Se ha realizado un estudio del consumo de recursos en medicamentos y pruebas complementarias de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de oncología, en las áreas de tumores de vejiga, próstata y digestivo, durante los años 2014-2020. Tras la identificación de los EC, se revisaron las historias clínicas cuantificando el número de pruebas complementarias y el número de ciclos recibidos o periodo de tratamiento de cada paciente y se calcularon los costes. Posteriormente, se comparó el coste total de medicamentos dentro del ensayo clínico y según la práctica clínica habitual (PCH) (para ello se consultaron las guías de tratamiento de la SEOM y ESMO). Igualmente se procedió con el coste de las pruebas complementarias y el seguimiento de los pacientes según la PCH. Los precios de medicamentos se obtuvieron a partir del PVL del Nomenclátor del año 2020. Para el precio de las pruebas complementarias, utilizamos los precios publicados en el Boletín Oficial de precios de Andalucía y Extremadura. No se han considerado precios para los fármacos experimentales que no han sido comercializados, igualmente, no se ha asignado ningún coste al uso de placebo en los distintos estudios. No se han tenido en cuenta otros costes directos o indirectos distintos a los mencionados.

Resultados: Se identificaron 27 EC (10 vejiga, 9 próstata, 8 digestivo), que incluían 187 pacientes, de los que fue posible evaluar 181, una mediana de 6 pacientes por estudio; de

éstos, 25 continuaban en tratamiento a fecha de corte de datos. El periodo total de seguimiento fue de 66.976 días con una mediana de seguimiento de 175 días por paciente.

Se contabilizaron 21 fármacos experimentales distintos, 7 de ellos aún no se encuentran aprobados o no poseen precios de mercado. El coste total de los medicamentos oncológicos (experimentales o no) fue de 8.311.696€, de los que 7.258.633€ habían sido soportados por el EC (medicación experimental). El coste de la medicación no experimental se estimó en 1.053.064€. El coste estimado del tratamiento de los pacientes según PCH habría sido de 3.818.645€, de los que 2.096.275€ han sido financiados por los promotores de los EC. El coste medio de tratamiento por paciente en EC en tumores de vejiga es de 50.527€, en próstata 66.896€ y en digestivo 23.942€. El coste medio por paciente según PCH habría sido en tumores de vejiga de 7.489€, en tumores de próstata de 46.160€ y en tumores gastrointestinales de 15.445€.

El coste de las pruebas complementarias realizadas a estos pacientes durante los EC se encontraba entre 320.016 y 521.470€ (según fuente de precios consultada). El coste de pruebas según de la PCH se estimó, al menos, entre 264.839 y 434.680€. El coste medio por paciente en pruebas complementarias oscila entre 1.037 y 4.497€ según el área de estudio y la fuente de precios consultada.

Nueve fármacos experimentales usados en 11 EC, recibieron aprobación del tratamiento para la indicación del estudio, con un coste total de 5.517.224€. En estos estudios participaron 98 pacientes de los que 79 recibieron los tratamientos experimentales y, por tanto, se beneficiaron del acceso precoz a nuevos tratamientos.

En relación a las pruebas complementarias realizadas, se ha identificado a los TAC como la más relevante en el cálculo de los costes, debido a su frecuencia de realización, su alto coste y su uso en todos los EC para seguimiento de los pacientes. Los TAC representaban un coste entre 160.174€ y 238.061€. Estas pruebas debido a las necesidades específicas sobre la frecuencia de realización que requieren los protocolos de los ensayos, fueron externalizadas y se realizaron fuera del hospital, no suponiendo, por tanto, ningún coste para el centro.

El coste medio evitado por paciente (ahorro) en tratamientos en el conjunto de los EC fue de 13.024€. El coste medio evitado en tratamientos por paciente en EC de tumores de

vejiga y vías urinarias fue de 4.377€, en tumores de próstata de 28.961€ y en tumores gastrointestinales de 7.057€. El coste evitado neto en tratamientos derivado de la participación de los pacientes en los EC es de 2.765.581€. En relación con las pruebas complementarias y de manera global, el coste evitado neto en pruebas complementarias se sitúa entre 103.475€ y 149.323€ lo que se traduce en un coste evitado medio por paciente de 674€ a 990€. Por tanto, el ahorro derivado de los tratamientos y pruebas complementarias se sitúa entre 13.698€ y 14.014€.

Finalmente, derivado de la aprobación de los tratamientos experimentales para la indicación del EC se produjo un acceso precoz a medicación innovadora y se estimó el coste evitado potencial derivado de estos tratamientos en 5.346.400€. En la situación ideal, en la que todos los EC consiguiesen la aprobación de sus tratamientos, el coste evitado potencial sería mínimo de 7.258.633€.

Conclusión: Los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para afirmar que la realización de EC con medicamentos en el Sistema Nacional de Salud ofrece beneficios económicos en términos de costes evitados (ahorro) y acceso a medicación innovadora, sin olvidar, los beneficios para los pacientes, y beneficios para la formación del personal médico y de enfermería hospitalario. Así como el beneficio social derivado del avance en la investigación médica.

Economic impact of clinical trials in oncology at Hospital Clínico San Carlos

Abstract:

Background: Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, and also one of the main areas of research and clinical trials (CT). In Spain in 2015, cancer was the second disease that caused the most years of life lost and the direct costs of hospital treatment were estimated at €2.8 million (almost 10% of Spanish healthcare expenditure and 0.66% of GDP (gross domestic product) that year).

Objective: Revise and describe the direct costs of drugs and complementary tests associated with conducting clinical trials in oncology at Hospital Clínico San Carlos.

Methods: A study was conducted on the consumption of resources in drugs and complementary tests of patients included in oncology clinical trials, in the areas of bladder, prostate and digestive tumors, during the years 2014-2020. The clinical records were reviewed quantifying the number of complementary tests and the number of cycles or treatment period for each patient and the costs were calculated. Subsequently, the total cost of drugs was compared within the clinical trial and according to standard clinical practice (SCP) (the SEOM and ESMO treatment guidelines were consulted for this purpose). Likewise, the cost of complementary tests and patient follow-up according to the SCP were also compared. Drug prices were obtained from the PVL of the Nomenclature for the year 2020. For the price of complementary tests, we used the prices published in the Official Price Bulletin of Andalusia and Extremadura. No prices have been considered for experimental drugs that have not been currently marketed, likewise, no cost has been assigned to the use of placebo. No direct or indirect costs other than those mentioned above have been taken into account.

Results: Twenty-seven CT were identified (10 bladder, 9 prostate, 8 digestive), including 187 patients, of whom 181 could be evaluated, a median of 6 patients per study; of these, 25 were still on treatment at the cut-off date. The total follow-up period was 66,976 days with a median follow-up of 175 days per patient.

There were 21 different experimental drugs, 7 of which are not yet approved or do not have market prices. The total cost of oncological drugs (experimental and non-experimental) was 8,311,696 euros, of which 7,258,633 euros had been borne by the CT (experimental medication). The cost of non-experimental medication was estimated at 1,053,064€. The estimated cost of treating these types of patients according to SCP would have been 3,818,645€, of which 2,096,275€ was financed by the sponsors of the CT. The average cost of treatment per patient in CT in bladder tumors was 50,527€, in prostate tumors 66,896€ and in digestive tumors 23,942€. The average cost per patient according to SCP would have been 7,489€ in bladder tumors, 46,160€ in prostate tumors and 15,445€ in gastrointestinal tumors.

The cost of the complementary tests performed on these patients during CT was between 320,016€ and 521,470€ (according to the price source consulted). The cost of tests according to SCP was estimated to be, at least, between 264,839€ and 434,680€. The average cost per patient for complementary tests ranged from 1,037€ to 4,497€ depending on the study area and the price source consulted.

Nine experimental drugs used in 11 CT received treatment approval for the study indication, with a total cost of 5,517,224€. Ninety-eight patients participated in these studies, 79 of whom received the experimental treatments and therefore benefited from early access to new treatments.

In relation to the complementary tests performed, CT scans have been identified as the most relevant in the calculation of costs, due to their frequency of performance, their high cost and their use in all the CEs for patient follow-up. CT scans represented a cost between 160,174€ and 238,061€. These tests, due to the specific needs regarding the frequency of performance required by the trial protocols, were outsourced and performed outside the hospital, thus not representing any cost for the center.

The average cost avoided (savings) per patient in treatments in all the CT was 13,024€. The average avoided cost per patient in CT of bladder and urinary tract tumors was 4,377€, in prostate tumors 28,961€ and in gastrointestinal tumors 7,057€. The net avoided cost in treatments derived from patient participation in CT is 2,765,581€.

In relation to complementary tests and in all CT, the net avoided cost in complementary tests is between 103,475€ and 149,323€, which translates into an average avoided cost per patient of 674€ to 990€. Therefore, the savings derived from treatments and complementary tests are between €13,698 and €14,014.

Finally, the approval of experimental treatments for the indication of the CT resulted in early access to innovative medication and the potential avoided cost of these treatments was estimated at €5,346,400. In the situation, in which all the CT would obtain approval for their treatments, the potential avoided cost would be at least of €7,258,633.

Conclusion: The results obtained provide a solid basis for affirming that the performance of CT in the National Health System offers economic benefits in terms of avoided costs (savings) and access to innovative medication, without forgetting the benefits for patients, and benefits for the training of hospital medical and nursing personnel. As well as the social benefit derived from the progress in medical research.

Listado de abreviaturas:

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- BPC: Buenas Prácticas Clínicas
- CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica
- CEIm: Comités de Ética de la Investigación con medicamentos
- CRD: Cuaderno de recogida de datos
- EC: ensayos clínicos
- ESMO: European Society for Medical Oncology
- EEUU: Estados Unidos
- HCSC: Hospital Clínico San Carlos
- ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- PCH: práctica clínica habitual
- PIB: Producto interior bruto
- PVL: Precio de venta laboratorio
- PVP: Precio de venta al público
- RAM: Reacción adversa a medicamento
- RD: Real Decreto
- REEC: Registro Español de Estudios Clínicos
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- UE: Unión Europea

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción.

1.1. Ensayos clínicos con medicamentos.

El primer ensayo clínico moderno, se remonta hace aproximadamente 280 años según algunos historiadores, concretamente entre los años 1746-1747, se pudo llevar a cabo este gran hito, cuando James Lind (nacido en Edimburgo), realizó un viaje en barco en el que dividió a los marineros en grupos y suministró diferentes suplementos en su dieta (sidra, elixir vitriólico, vinagre, agua de mar, naranjas y limones...) observando que aquellos marineros que habían tomado naranja y limones no presentaban las lesiones producidas por el escorbuto. Desde entonces los ensayos clínicos han evolucionado y se han regulado, de manera que actualmente son garantistas con los pacientes, respetan los derechos de las personas y contribuyen al avance de la medicina.

En España, actualmente, los ensayos clínicos con medicamentos se encuentran regulados por el Real Decreto (RD)1090/2015 (1), que incorpora en su totalidad el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano(2). Este nuevo decreto, tiene en cuenta los principios básicos para la realización de ensayos clínicos con seres humanos, fundamentados en la protección de los derechos humanos y la dignidad de las personas, reflejados en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y de la biomedicina, así como las normas para la adecuada protección de los datos personales (actualmente la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre) y la norma internacional de calidad ética y científica de Buena Práctica Clínica (ICH).

Según el Real decreto 1090/2015 del 4 de diciembre por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos (REEC), se entiende por «Estudio clínico», toda investigación relativa a personas destinada a:

- 1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- 2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.

3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

Y se entiende por «Ensayo clínico», un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual (PCH) del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la PCH.

Igualmente es de destacar un nuevo concepto introducido en este Real Decreto, «Ensayo clínico de bajo nivel de intervención», definido como ensayo clínico que cumpla todas las condiciones siguientes:

1.º Los medicamentos en investigación, excluidos los placebos, están autorizados.

2.º Según el protocolo del ensayo clínico:

- A) Los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización

- B) el uso de los medicamentos en investigación se basa en pruebas y está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación en alguno de los Estados miembros implicados.

3.º Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la PCH en alguno de los Estados miembros implicados.

Por último, conviene definir «Medicamento de uso humano», como toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

Asimismo, los requisitos necesarios para el inicio de un ensayo clínico (objeto de esta regulación), se cumplen cuando el CEIm y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) hayan considerado que se cumplen la totalidad de las siguientes condiciones:

- a) El ensayo clínico es ética y metodológicamente correcto y está diseñado para que se obtengan datos fiables y sólidos.
- b) Los beneficios para el sujeto del ensayo o para la salud pública esperados, justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles, y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición. No obstante, los derechos, la seguridad, la dignidad y el bienestar de los sujetos prevalecen sobre cualquier otro interés.
- c) Se obtiene y documenta el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado, antes de su inclusión en el ensayo.
- d) Se respetan los derechos del sujeto a su integridad física y mental, y a su intimidad, y se protegen los datos de carácter personal que le conciernen, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, así como con la normativa europea vigente en la materia.
- e) El ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos del ensayo y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante.

f) La atención sanitaria que se dispensa y las decisiones médicas que se adoptan sobre las personas son responsabilidad de un médico, de un odontólogo debidamente cualificado o de otro profesional sanitario, siempre en orden a sus competencias para ofrecer los cuidados necesarios.

g) Se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad. En el caso de personas con discapacidad, esta información complementaria se ofrecerá según las reglas marcadas por el principio de diseño para todos, de manera que les resulte accesible y comprensible.

h) No se ha ejercido en los sujetos del ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo. En este sentido, las personas que participen en ensayos con un posible beneficio potencial directo para el sujeto de investigación o sus representantes legales podrán recibir del promotor el reintegro de los gastos extraordinarios y pérdidas de productividad que se deriven de la participación de la persona en el ensayo. En situaciones especiales, el CEIm podrá informar favorablemente la compensación a los sujetos del ensayo por las molestias derivadas de su participación en el mismo, siempre y cuando se asegure que dicha compensación no influye en la decisión del sujeto de participar en el estudio (1).

Dentro del RD encontramos un capítulo dedicado a los aspectos económicos de los ensayos clínico, comienza con el artículo 32 donde se menciona:

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre el promotor y cada uno de los centros donde se vaya a realizar el ensayo. Se remitirá al CEIm una memoria económica del proyecto que incluya todos los aspectos reflejados en el contrato de todos los centros participantes.
2. Las administraciones sanitarias competentes de cada servicio de salud establecerán los requisitos comunes y condiciones de financiación y acordarán un modelo de contrato único válido para todo el Sistema Nacional de Salud.
3. En el contrato constará:

a) El presupuesto inicial del ensayo, que especificará los costes indirectos que aplicará el centro, así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como:

- 1.º Análisis y exploraciones complementarias añadidas.
- 2.º Cambios en la duración de la atención a los enfermos.
- 3.º Reembolso por gastos a los pacientes.
- 4.º Compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores.

b) Los términos y plazos de los pagos.

c) Cualquier otra responsabilidad subsidiaria que contraigan las partes, de acuerdo con las condiciones establecidas en cada centro.

4. No podrá requerirse por los centros importes adicionales a los previstos en la memoria económica presentada al CEIm, salvo los que en su caso se aprueben de conformidad con lo previsto en el real decreto.

Además de la regulación española y europea, los ensayos clínicos deberían cumplir las directrices de Buena Práctica Clínica (BPC), en este texto se menciona:

1. Los ensayos clínicos deben realizarse de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que sean coherentes con la guía de la BPC y los requisitos legales pertinentes.

2. Antes de iniciar un ensayo, deberán considerarse los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con el beneficio esperado, tanto para el sujeto individual del ensayo como para la sociedad. Un ensayo deberá iniciarse y continuarse únicamente en el caso de que los beneficios previstos justifiquen los riesgos.

3. Los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de un ensayo son las consideraciones más importantes y deberán prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

4. La información clínica y no clínica disponible sobre un medicamento en investigación deberá ser suficiente para avalar el ensayo clínico propuesto.
5. Los ensayos clínicos deberán estar científicamente justificados y estar descritos en un protocolo claro y detallado.
6. El ensayo se deberá realizar de acuerdo con el protocolo que previamente ha recibido un dictamen favorable de un CEIm.
7. Cada individuo implicado en la realización de un ensayo deberá estar cualificado, por su titulación, formación y experiencia, para realizar sus tareas y responsabilidades respectivas.
8. Se deberá obtener el consentimiento informado, otorgado de forma libre, de cada sujeto antes de su participación en el ensayo clínico.
9. Toda la información del ensayo clínico deberá ser registrada, manejada y archivada de forma que permita su comunicación, interpretación y verificación exactas.

También incluyen estas normas de buena práctica, apartados relativos a la asistencia médica de los sujetos donde se mencionan principios tan importantes como:

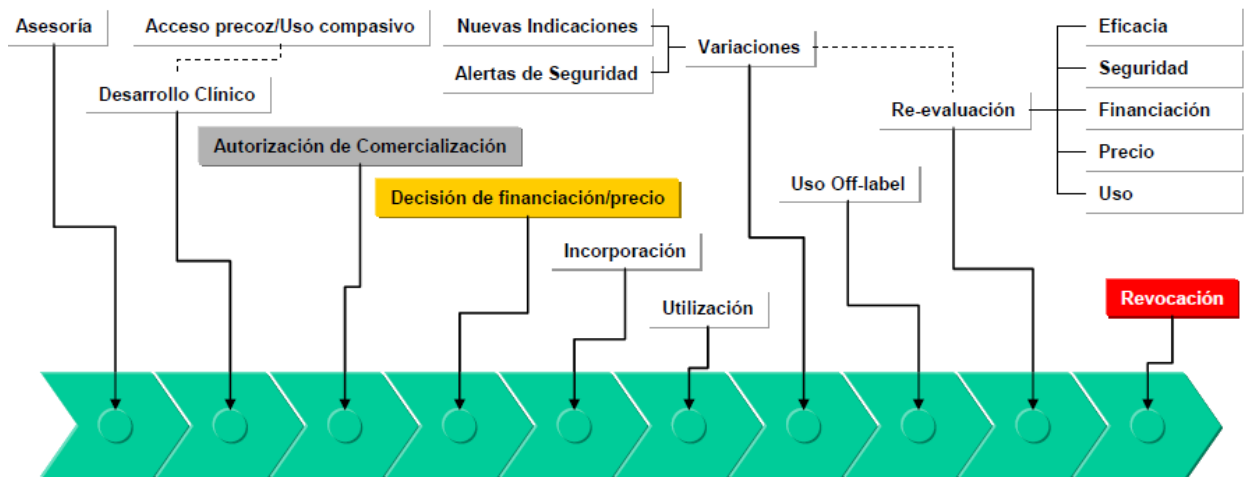
1. Durante y después de la participación de un sujeto en un ensayo el investigador/institución deberán asegurarse de que se le proporcione una asistencia médica adecuada ante cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la alteración clínicamente importante de los valores de laboratorio, que esté relacionado con el ensayo.
2. El sujeto no tiene obligación de justificar su decisión de retirarse prematuramente del ensayo.

Asimismo, esta guía recuerda la importancia de seguir el protocolo y de ser cumplido en todo momento, por ello, se menciona que “el investigador/institución deberá realizar el ensayo de acuerdo con el protocolo acordado con el promotor y, autorizado por la autoridad reguladora y que tiene el dictamen favorable del CEIC”(3).

Cumpliendo todos estos requisitos, se pone en marcha un ensayo clínico, de manera que se inicia la ansiada investigación de nuevos tratamientos, que traerá la mejora en la calidad y la esperanza de vida de todos los habitantes. Además, se obtiene información útil sobre la eficacia de procedimientos diagnósticos y terapéuticos, e igualmente ayuda a comprender la enfermedad y a tratarla de manera más adecuada.

Estos ensayos son fundamentales para la autorización, la comercialización de los medicamentos y la fijación de precios en los distintos países, a través de las agencias reguladoras, llegando finalmente a los médicos y a todos los pacientes. El ensayo clínico es el motor de avance en la medicina, en él se respeta y protege los derechos, la seguridad, la dignidad de las personas y se obtienen datos fiables y sólidos. Sin embargo, el proceso de aprobación de un fármaco es algo más complejo de lo que acabamos de comentar y se puede observar en la siguiente ilustración, donde se destaca el proceso de autorización de comercialización, dependiente de las agencias reguladoras; y el proceso de financiación y fijación de precios que depende, en España, de la Dirección General de Cartera Básica del Servicio Nacional de Salud y Farmacia, ayudada por la AEMPS y las Comunidades Autónomas(4).

Ilustración 1. Ciclo vital del medicamento



Tras este complejo proceso representado en la ilustración previa, los fármacos llegan a los pacientes. En algunas ocasiones, el precio del fármaco puede ser demasiado elevado llegando incluso a sobrepasar el umbral de lo que se puede o no financiar dentro de un sistema público como el de nuestro país. Para permitir el acceso de los pacientes a las terapias más costosas, se han diseñado estrategias para decidir qué se financia y qué no.

Actualmente, una de las estrategias propuestas para estos fármacos de elevado coste, consiste en implementar el pago por resultados obtenidos, además, se dispone de unos umbrales económicos que ayudan a tomar las decisiones de financiación. En España, se ha propuesto de forma orientativa un arco de 25.000 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) por debajo del cual la financiación debería ser la norma y un límite máximo de 60.000 euros por AVAC, en la franja comprendida entre estas dos cifras, se deberían valorar otros criterios para aprobar o no la financiación de un medicamento (5).

Para ver un ejemplo del coste que todo esto conlleva, aportamos los datos del año 2016 donde la industria farmacéutica invirtió 577 millones de euros en investigación clínica (en 2006 fueron 314 millones de euros, un aumento anual mayor a al 6%), siendo el área oncológica la que realizó el mayor número de investigaciones, con el 38% de los estudios (la mitad del presupuesto de I+D). Esta inversión se justifica, por 4 motivos que hacen que la investigación clínica tenga un papel fundamental dentro del sistema de salud de España (6):

1. El SNS tiene cobertura universal y está entre los líderes mundiales en calidad.
2. Los investigadores tienen el prestigio y reconocimientos precisos para llevar a cabo esta investigación con los mejores estándares de calidad.
3. La industria establecida en España es muy activa en investigación y está comprometida con su impulso.
4. Existe una infraestructura y una logística que está perfectamente desarrollada.

Por último, como se ha mencionado en el párrafo anterior y para completar la descripción de los aspectos generales dentro de un ensayo clínico, debemos conocer la diferencia entre los distintos estudios atendiendo a su fase de desarrollo, por ello, tradicionalmente, se describen 4 fases de un ensayo clínico:

- Fase I: Estudios para determinar la dosis y seguridad del medicamento. Se realizan en un pequeño grupo de personas. Se prueban distintas dosis y se observan sus

efectos adversos, si en el estudio no se detectan grandes problemas de seguridad, se puede proceder a la siguiente fase. Exige un control más exhaustivo de los pacientes.

- Fase II: Estudios para determinar seguridad del medicamento, búsqueda de dosis y obtener primeros datos de eficacia. Se realizan en un grupo mayor de personas que los estudios fase I, entre 25-100 personas. Se busca entre los distintos grupos de tratamiento el mejor balance entre seguridad y eficacia. Pueden incluir el uso de placebo.
- Fase III: Estudios para determinar la eficacia del fármaco y seguir estudiando la seguridad comparándolo con el tratamiento estándar. En esta fase se incluyen un mayor número de personas (normalmente entre 100-1000). Pueden incluir el uso de placebo.
- Fase IV: los medicamentos aprobados y usados por la población general se mantienen bajo observación en estos estudios, también denominados postcomercialización. Dado que el fármaco es usado por un mayor número de personas pueden presentarse reacciones adversas que hayan podido pasar inadvertidas en fases previas debido a su baja incidencia (7).

En la actualidad, el diseño de los ensayos clínicos ha evolucionado, encontrándose estas fases desdibujadas, dando lugar a nuevos tipos de estudios como son los ensayos clínicos adaptativos (el diseño del protocolo se va modificando conforme se va obteniendo nuevos datos de los análisis intermedios) y los métodos secuenciales (los resultados se evalúan de manera continua).

1.2. Ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital Clínico San Carlos

El Hospital Clínico San Carlos (HCSC) es un Centro Sanitario de tercer nivel fundado en 1787 y reconstruido en los años 60, siendo actualmente un referente a nivel nacional e internacional por el nivel de sus instalaciones y de sus profesionales. Cuenta con más de 5.000 profesionales, siendo el principal centro de referencia en la formación de profesionales sanitarios de la Universidad Complutense de Madrid (8). Da cobertura a una población total de 374.369 habitantes (9). En 2021 se posicionó como uno de los 10 mejores hospitales públicos en España (10).

Este hospital cuenta con un CEIm acreditado por la autoridad autonómica desde 1994, donde se evalúan los aspectos metodológicos, éticos y legales de los EC que les sean remitidos. En los últimos 3 años (2018, 2019 y 2020), se han evaluado por el CEIm del HCSC, aproximadamente un total de 2300 estudios. De estos, más de 650 eran ensayos clínicos (EC) con medicamentos, lo que constituye casi el 30% de los estudios que se evalúan anualmente en el HCSC. De estos estudios, 276 eran EC fase III y 160 eran fase II (ver ilustración 2), destacando el papel de la especialidad de oncología médica donde se encuadran 191 (29,2%) de los EC evaluados los últimos tres años, seguido por neurología y cardiología (datos facilitados por el CEIm).

Concretamente en España, en el año 2020, se presentaron a la AEMPS un total de 1027 ensayos clínicos con medicamentos (ver ilustración 3), de los cuales 224 se presentaron al comité de ética de nuestro centro. Igualmente se presentaron a la agencia, la solicitud de aprobación de 1299 medicamentos (761 solicitudes eran fármacos genéricos), de estas 24 fueron denegadas y 115 desistidas (11).

Ilustración 2. EC fase II y fase III presentados al CEIm del HCSC durante los años 2018-2020.

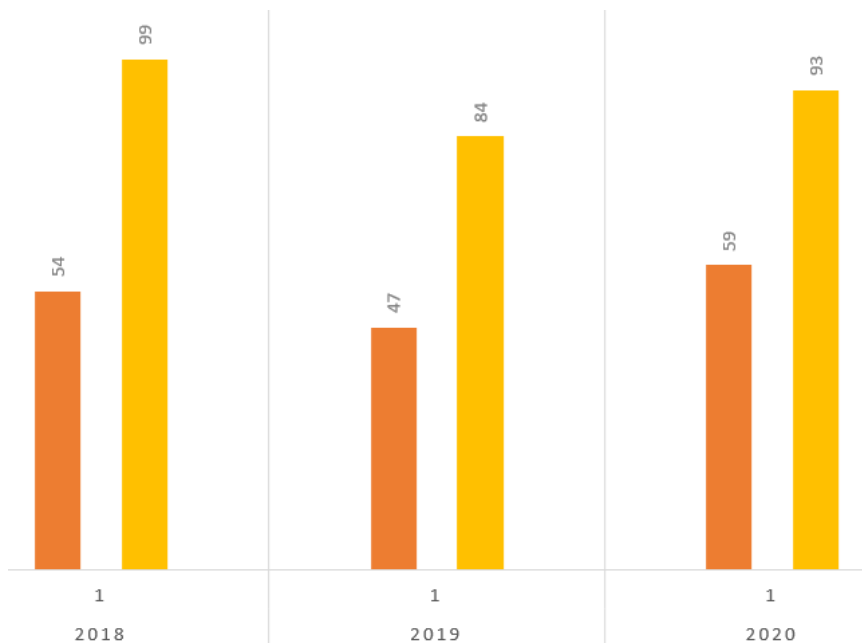
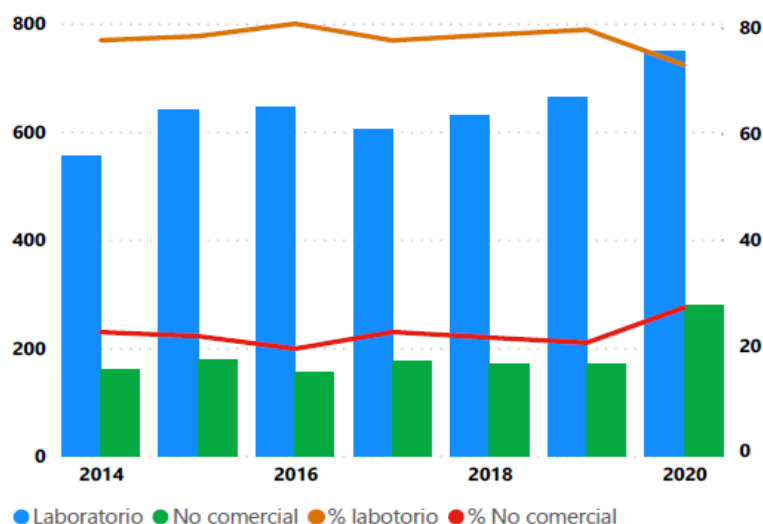


Ilustración 3. EC autorizados por la AEMPS, según promotor, distribuidos por años en el periodo 2014-2020.

1.3. El cáncer: perspectiva social y económica.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En el año 2015 en España, fue la segunda enfermedad que más años de vida saludable perdidos generó. Millones de personas son diagnosticadas cada año en el mundo y muchas de ellas morirán debido a la enfermedad o a sus complicaciones.

La International Agency for Research on Cancer estimó que en el año 2018 se diagnosticaron unos 18,1 millones de cánceres en el mundo. La misma agencia ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos (últimos datos disponibles a nivel mundial estimados dentro del proyecto GLOBOCAN)(12)

A pesar de que la pandemia de la COVID-19 ha afectado al número de diagnósticos de cáncer en muchos países (por lo que probablemente el número real de diagnosticados habrá sido menor en 2020), las estimaciones a nivel mundial indican igualmente que el número de casos aumentará en las dos próximas décadas alcanzando los 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040.

Además, a nivel mundial, el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de mortalidad, con aproximadamente 9,9 millones de muertes relacionadas con cáncer en el año 2020 de acuerdo con los datos proporcionados por la International Agency for

Research on Cancer (IARC)(12). En España, se estima que la mortalidad por cáncer se incrementará de 113.000 casos en 2020 a más de 160.000 en 2040 (12).

Según las últimas estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer más frecuente en el año 2020 ha sido el de mama (2,26millones), seguido del cáncer de pulmón (2,21millones), colorrectal (1,93millones), próstata (1,41millones) y melanoma (1,2millones). Y la causa más común de muerte por cáncer ha sido el cáncer de pulmón (1,8millones de muertes), seguido del cáncer colorrectal (935,000 muertes) y hepático (830,000 muertes)(13,14).

Desde la perspectiva económica, destacamos un trabajo publicado en 2013 en la revista *The Lancet Oncology* por un equipo integrado por varios investigadores españoles, Luengo et al.(15) donde se describió el coste presupuestario del cáncer en la Unión Europea. Para este estudio se obtuvieron datos procedentes de agencias nacionales e internacionales incluyendo la OMS, la Oficina Europea de Estadística (EUROSTAT), los ministerios nacionales de salud y los institutos nacionales de estadística.

En 2009, según dicho estudio, el coste del cáncer en la UE fue de 126.000 millones de euros, de los que, la asistencia sanitaria representaba 51.000 millones de euros. La pérdida de productividad por muerte temprana fue de 42.600 millones de euros y la pérdida en días de trabajo fue de 9.430 millones de euros. También se describen el coste debido a los “cuidados informales o cuidados no profesionales” que se estimaron en 23.000 millones de euros.

Si clasificamos los costes según el tipo de patología, el cáncer de pulmón tuvo el mayor coste económico (18.800 millones de euros, 15% de los costes totales del cáncer), seguido del cáncer de mama (15.000 millones de euros, 12%), el cáncer colorrectal (13.000 millones de euros, 10%) y cáncer de próstata (8.430 millones de euros, 7%).

Continuando con sus resultados, destacamos que los países con mayor gasto oncológico fueron Alemania, Francia, Italia y Reino Unido con un total de 82.900 millones de euros (66% del total), en contraposición los países con menor coste fueron Bulgaria, Chipre, Estonia, Letonia, Lituania, Luxemburgo y Malta que contribuyeron con un total de 1.230 millones (1% del total). Del coste total, el gasto farmacológico se estimó en más de 13.500 millones de euros (27% del total).

Este estudio constituye el mayor estudio europeo sobre el coste del cáncer hasta ese momento, concluyendo que, en toda la UE, los costes asociados a la asistencia sanitaria del cáncer representaron un total de 102 euros por ciudadano, aunque este precio varía en función del país (ver tabla 5), desde los 16 euros por persona en Bulgaria a los 184 euros en Luxemburgo(15).

Tabla 1. Coste de los cuidados del cáncer global, cáncer de próstata y cáncer colorrectal en la Unión Europea en 2009.

País	Coste por persona en todos los cánceres (€)	Coste por persona en cáncer colorrectal (€)	Coste por persona en cáncer próstata (€)
Austria	144	16	14
Bélgica	94	12	11
Bulgaria	16	1	1
Chipre	45	4	4
Rep. Checa	57	7	6
Dinamarca	104	12	12
Estonia	45	6	4
Finlandia	151	15	16
Francia	110	10	15
Alemania	182	21	21
Grecia	111	8	14
Hungría	39	4	5
Irlanda	139	15	11
Italia	114	13	10
Letonia	26	3	2
Lituania	18	2	2
Luxemburgo	184	22	18
Malta	39	4	4
Países Bajos	130	17	9
Polonia	37	4	2
Portugal	53	5	6
Rumania	20	2	2
Eslovaquia	57	6	6
España	72	7	8
Eslovenia	90	9	10
Suecia	105	7	13
Reino Unido	85	10	7
Total de la Unión Europea	102	11	11

Investigadores del grupo anterior, publicaron en nuevo artículo en 2015, José Leal et al.(16), donde se analizaba el coste del cáncer de vejiga en toda la UE en 2012. Para ello calcularon tanto costes directos como costes asociados (similar al estudio anterior).

El cáncer de vejiga costó en la Unión Europea un total de 4.900 millones de euros en 2012, lo que representa un 5% del total de gastos en atención médica para cáncer. De este total, 2.900 millones de euros (59%) se deben a la asistencia sanitaria. El cáncer de vejiga supuso el 3% del total de costes de cáncer en la UE (143.000 millones de euros), una media de 5,7 € por habitante en ese año. El país con menor gasto fue Bulgaria con 0,8€ por ciudadano, en contraposición a Luxemburgo con 9,3€ por habitante.

La pérdida en productividad y cuidados no profesionales representaban el 23% y el 18% del coste respectivamente (los costes de productividad incluyeron las ganancias no percibidas relacionadas con morbilidad y mortalidad). Para ello, se asumió en todos los países una edad laboral inicial de 15 años y los años de trabajo potenciales perdidos se estimaron como la diferencia entre la edad de fallecimiento y la edad máxima de jubilación (que fijaron a los 79 años, lo cual produce una sobreestimación de los costes ya que la edad de jubilación real es anterior a esta). Los cuidados no profesionales se calcularon como el beneficio económico que habrían percibido las personas encargadas del cuidado de familiares, el tiempo medio que estas personas dedican a este trabajo, el cual se estimó en más de 88 millones de horas con un coste asociado de 900 millones de euros. Igualmente, el coste en año de vida y trabajo perdidos debido a la muerte de 34.000 personas, se estimó en 770 millones de euros y el coste de la morbilidad en 330 millones (16).

Una información más actualizada de estos datos y a nivel nacional, nos ofrece un informe publicado en el año 2015 para analizar el impacto del cáncer en España (17), mediante el análisis de la carga epidemiológica, formada por la prevalencia de la enfermedad (casos de cáncer), la incidencia (nuevos casos de cáncer), la mortalidad y la incapacidad. La carga económica se evaluó mediante la estimación de los costes directos (costes del uso de recursos del SNS), los costes indirectos (costes de la pérdida de productividad) y los costes intangibles (años de vida saludable perdidos por cáncer)(17). Entre los costes directos destacan:

- Costes hospitalarios: definidos como número total de ingresos según diagnóstico principal de cáncer por el coste medio de la hospitalización. Este coste representa el 58,05% de los costes directos del cáncer, es decir, 2.797 millones de euros de los cuales, 800 millones de euros se invirtieron en cáncer de pulmón, colorrectal, mama y próstata (17).
- Costes de consumo de medicamentos: coste obtenido a través del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. El consumo de antineoplásicos, representó el 35,64% del total de los costes directos del cáncer, 1.717 millones de euros, lo que supone el 16,31% del gasto farmacéutico en 2015 (17).
- Costes de atención primaria: costes de las visitas a atención primaria y costes a médicos especialistas. Solo representaban el 6,31% de los costes, es decir 304 millones de euros (17).

En cuanto a los costes indirectos, que son los debidos a la pérdida de productividad ocasionados por la mortalidad prematura, la incapacidad temporal y permanente y los costes de cuidadores no profesionales, destacamos:

- Costes en mortalidad prematura: se define como las muertes en edad laboral por su salario medio para cada tramo de edad y género, y ajustando mediante los ratios de empleo. Un 41% de los costes de mortalidad prematura estaban asociados a los cánceres de pulmón (el que más fallecimientos y también más años potenciales de vida laboral perdidos generó), colorrectal, mama y de próstata. Coste estimado 4.258 millones de euros (17).
- Coste de incapacidad: se obtuvieron los costes de incapacidad temporal y permanente ajustando por las bajas anuales y las pensiones en vigor de cáncer, por el salario medio bruto. Entre ambos tipos de incapacidad la suma total asciende hasta los 1.330 millones de euros aproximadamente (17).
- Costes de cuidado no profesional: Se obtuvieron a partir de diferentes trabajos y se estimaron en 1.710 millones de euros.

Este informe pone en valor los altos costes del cáncer en España, estimándolos en un rango entre los 7.168 millones y los 12.216 millones de euros, constituyendo así al cáncer como una enfermedad que ocupa casi el 10% del gasto sanitario español y el 0.66% del PIB en 2015. Una enfermedad que le costó a cada español 154,34€ en ese mismo año (17).

Desde 2015, el gasto en medicamentos oncológicos no ha dejado de crecer y ya suponía en 2018 un 25,4% del gasto farmacéutico hospitalario en España, un 18% más que en 2017. La propia Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió en enero de 2019 de la “evolución incontrolada” y el “aumento disparado” del precio de estos fármacos y solicitaba, tanto a las administraciones como a la industria farmacéutica, una revisión de precios y resultados de los nuevos tratamientos contra el cáncer, para evitar inequidades entre los pacientes.

Los nuevos fármacos están produciendo cambios significativos en la supervivencia, pero estos cambios, en mayor o menor grado, no se ven aplicados a los precios, por lo que dichos precios apoyan poco a la sostenibilidad del sistema y perturban el proceso de decisión terapéutica, tanto a la hora de la aprobación como de la prescripción (18).

En resumen, los avances en el tratamiento de esta enfermedad en los últimos años están provocando un cambio en el paradigma de la evolución del cáncer, pasando de ser una enfermedad letal a cronificarse. Este cambio, conlleva también un gran gasto farmacéutico y hospitalario. Para un sistema público de salud como el Sistema Nacional de Salud (SNS) del Estado español, supone un gran reto poder costear estas nuevas terapias y repartir los recursos de manera paritaria y equitativa. Por ello, es importante encontrar la manera de sostener y financiar este sistema.

1.4. Gasto en medicamentos en nuestro país.

En España, en el año 2021 el gasto farmacéutico a través de receta ha alcanzado el importe de 11.747 millones de euros con un total de 1.023 millones de recetas facturadas (envases dispensados). Esto supone un aumento del 4,45% del número de recetas facturadas y un aumento del 6,05% del importe. El gasto medio por receta paso de ser en 2020 11,31€ a 11,49€ en 2021, creciendo un 1,53% (19).

Actualmente, disponemos de los datos de gasto en la Comunidad de Madrid a fecha de septiembre de 2021 y se comparan con el mismo periodo del año anterior. Hasta septiembre de 2021 en la Comunidad de Madrid se ha gastado en el ámbito hospitalario 892.891.075,52 € en medicación hospitalaria, lo que supone un 0,44% más con respecto al año anterior. Sumando los gastos en medicación mediante recetas de Atención primaria (739.944.512,22 €), Atención Hospitalaria (331.218.941,93€), SUMMA 112, Centro de vacunación y otros centros con receta electrónica, obtenemos un total de 1.970.796.367,44€, lo que supone hasta septiembre de 2021 un 3,28% más con respecto al año anterior (20).

Además, el Servicio Madrileño de Salud junto con la Dirección General de Gestión Económico-Financiera y Farmacia de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, ofrece los datos acumulativos hasta agosto de 2021 en función de las distintas comunidades autónomas, donde se observa que Madrid presenta el tercer gasto menor de medicamentos por habitante, solo por detrás de Ceuta y Melilla. Siendo este gasto de 134,26€ en Madrid, y encontrándose en la cima del ranking, las comunidades de Galicia, Asturias y Extremadura, y esta última, es la que más gasta en medicamentos por habitantes, un total de 219,11€.

Asimismo, el informe, refiere que las comunidades donde más se gasta son las que presentan mayor número de recetas por habitante, encontrándose en la cola Melilla, Ceuta y Baleares con 9, 10 y 11 recetas por habitante respectivamente. Las que más recetas presentan son Galicia, Asturias y Extremadura con 16, 16, y 18 recetas respectivamente. Madrid se encuentra en una posición cerca a la media nacional (entre 14 y 16 recetas), prescribiendo un total de 12 recetas por habitante (21).

Todas las comunidades, han obtenido en 2021 unos datos en gasto mayores a 2020. Una de las causas posibles, es la pandemia debido a que durante los meses de confinamiento algunos tratamientos no urgentes, no se estuvieron administrando. Otro causante de este aumento, podría ser el acceso a nuevos tratamientos, los que podríamos denominar de “última generación”, asociada a un alto coste. Así en la Comunidad de Madrid hasta agosto de 2021, el incremento de gasto por habitante respecto al año anterior ha sido del 5,94% (el tercer incremento más bajo de la lista, tan solo por delante de País vasco y Melilla), produciéndose el incremento más importante en Andalucía y Murcia, donde han superado el 10%.

Igualmente, el incremento del gasto farmacéutico en la Comunidad de Madrid, ha sido del 3,16%, también de los bajos en España, donde los mayores incrementos se han producido en Murcia y Andalucía (5,38% y 5,63% respectivamente) (20).

Como estos últimos datos podrían estar muy influidos por la pandemia (años 2020 y 2021), se presenta ahora, los datos de la Memoria Anual de 2019 del Servicio General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid, que probablemente serán más fieles a la realidad, y en mayor consonancia con el periodo temporal de los estudios que se incluyen en esta tesis (EC que iniciaron su reclutamiento entre los años 2014-2018).

Los gastos de 2019 y su comparación con 2018, están resumidos en las siguientes tablas (tabla 2 y 3):

Tabla 2. Distribución del gasto farmacéutico 2018/2019

Distribución del gasto farmacéutico 2019/2018	2019	2018	Variación
Adquisición directa atención primaria	32.510.164 €	33.473.558 €	-2,88%
Adquisición directa atención hospitalaria	1.119.821.817 €	1.034.891.593 €	8,21%
Total adquisición directa	1.152.331.980 €	1.068.365.152 €	7,86%
Total receta	1.336.250.775 €	1.300.801.351 €	2,73%
Gasto final	2.488.582.755 €	2.369.166.503 €	5,04%

Tabla 3. Distribución del número de envases, gasto por receta e importe por envase por nivel asistencial, 2018/2019. A. Primaria

Tabla 2. Distribución del número de envases, gasto por receta e importe por envase por nivel asistencial, 2019/2018. Atención Primaria	2019	2018	% Variación
Población atendida	4.441.406	4.304.735	3,17%
Gasto (millones €)	991,38	1.218,55	-18,64%
Envases (miles)	109.268,07	111.522,03	-2,02%
Gasto/población atendida	223,21	283,07	-21,15%
Envases/población atendida	24,60	25,91	-5,05%
Gasto/envase	9,07	10,93	-16,99%

Atención Hospitalaria	2019	2018	% Variación
Población atendida	1.519.726	1.183.028	28,46%
Gasto (millones €)	340,42	81,15	319,50%
Envases (miles)	11.324,95	3.882,58	191,69%
Gasto/población atendida	224,00	68,60	226,53%
Envases/población atendida	7,45	3,28	127,19%
Gasto/envase	30,06	20,90	43,83%
Otras CCAA - Receta interoperable	2019	2018	% Variación
Gasto (millones €)	4,05	1,32	206,85%
Envases (miles)	362,37	95,28	280,32%
Gasto/envase	11,18	13,85	-19,32%
Total Comunidad de Madrid	2019	2018	% Variación
Población atendida	4.593.027	4.419.975	3,92%
Gasto (millones €)	1.336,29	1.300,80	2,73%
Envases (miles)	121.069,61	115.510,39	4,81%
Gasto/población atendida	290,94	294,37	-1,17%
Envases/población atendida	26,36	26,13	0,86%
Gasto/envase	11,04	11,26	-2,01%

Como se observa en la tabla 2, el gasto en medicamentos en la Comunidad de Madrid en el año 2019 fue de 2.488.582.755€, lo que representaba el 30,7% del presupuesto de Consejería de Sanidad (8.106 millones €) y 12,4% del presupuesto de la Comunidad (20.072 millones €). En la siguiente tabla (tabla 4) se proporcionan nuevos datos sobre la distribución del presupuesto de farmacia entre los años 2019 y 2018.

En este informe destaca igualmente que el 63% del gasto hospitalario se centra en tres grandes grupos farmacológicos, al igual que en años anteriores: oncológicos, antivirales, e inmunosupresores. De estos tres grandes grupos, el que ha experimentado el mayor aumento es el de los medicamentos oncológicos (16,75%), principalmente debido al aumento de la utilización de inmunoterapia, terapias avanzadas, e inhibidores selectivos de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6(22).

Tabla 4. Distribución del gasto por grupo farmacéutico

Gasto hospitalario por grandes grupos. Variación 2019/2018	Importe 2019	Importe 2018	% variación
ONCOLÓGICOS	305.204.006 €	257.829.721 €	18,37%
INMUNOSUPRESORES	256.240.259 €	235.576.740 €	8,77%
ANTIVIRALES	148.826.336 €	157.981.123 €	-5,79%
Subtotal	710.270.601 €	651.387.584 €	9,04%
Total	1.119.821.817 €	1.034.891.593 €	8,21%

1.5. Controversia de los EC

Una vez más tenemos que reiterar que a pesar de lo socialmente aceptado que está la investigación médica y los apoyos de los que dispone, sigue hoy en día, existiendo numerosas dudas sobre su valor ético y el posible conflicto de interés que sufren los médicos y el personal, que participan en los EC. Este aspecto ha sido en ocasiones, duramente criticado dada la posible influencia que las industrias puedan tener sobre los médicos a la hora de incluir a los pacientes en los estudios, dando lugar, a la inclusión de pacientes menos apropiados (23–25).

El New York Times publicó en 1999 dos artículos subrayando lo habitual de esta práctica entre los investigadores en EEUU, donde se listaban los pagos que realizaban algunas empresas farmacéuticas en sus EC. Se incluían diferentes patologías entre sus estudios, con un rango de precio desde los 1.600 dólares para un estudio de artritis hasta 4.410 dólares por sujeto para un estudio de diabetes (26).

Para responder a estas críticas, no hay mejores argumentos que mostrar la carga de trabajo que lleva asociado la realización de estos estudios, entre los que se encuentran: el tiempo y esfuerzo que requiere la obtención de los permisos para iniciar el estudio por parte de los comités de ética de los centros donde se realizan los estudios, explicar a los posibles sujetos participantes el funcionamiento del estudio, el consentimiento informado, los objetivos y responder a las preguntas de todos los pacientes posibles candidatos al EC. Tiempo y esfuerzo en formación del personal (conocer el protocolo, leer y aprender los criterios de inclusión y exclusión, administración y tipos de tratamiento...), valoración de pacientes y su adecuación a los distintos estudios. Completar los informes de los ensayos, reportar los efectos adversos, completar la historia clínica, CRDs (cuaderno de recogida de datos) o estar disponible 24 horas al día en caso de emergencias para los pacientes, entre otras actividades.

Para plasmar visualmente toda esta complejidad, se adjunta a continuación un ejemplo de los procedimientos del estudio, asociado a uno de los EC, en cáncer de vejiga, incluidos en esta tesis.

Ilustración 4. Cuadro de procedimientos de un EC

Procedimientos del estudio	Ambos grupos	Grupo A (Atezolizumab)		Grupo B (Observación)			Ambos grupos
	Selección para la randomización	Todos los ciclos	Terminación del tratamiento ^a	Ciclos 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15	Ciclos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16	Terminación de la observación ^a	Seguimiento
	Días -28 a -1	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	≤30 días después de la última dosis	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	Día 1 (±3 días)	≤30 días después de la última visita	
Formulario(s) de consentimiento informado firmado(s) b	x						
Revisión de los criterios de selección	x						
Historia clínica, quirúrgica y del cáncer, incluyendo información demográfica ^c	x						
Prueba de embarazo ^d	x	x	x				
Estado funcional ECOG	x	x ^e	x	x ^e		x	
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por la edad (ACCI)	x						
Exploración física completa ^e	x		x			x	
Exploración física limitada ^e		x ^e		x ^e			
Peso	x	x	x	X		x	
Talla	x						
Constantes vitales ^f	x	x	x	X		x	

Procedimientos del estudio	Ambos grupos	Grupo A (Atezolizumab)		Grupo B (Observación)			Ambos grupos
	Selección para la randomización	Todos los ciclos	Terminación del tratamiento ^a	Ciclos 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15	Ciclos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16	Terminación de la observación ^a	Seguimiento
	Días -28 a -1	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	≤30 días después de la última dosis	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	Día 1 (±3 días)	≤30 días después de la última visita	
Electrocardiograma de 12 derivaciones ^g	x	x	x				
Serología para VEB, VIH, VHB, VHC ^h	x						
Hematología ⁱ	x	x ^z	x	x ^z		x	
Bioquímica ^j	x	x ^z	x	x ^z		x	
Panel de coagulación (TTPa, INR)	x		x			x	
Análisis de orina ^k	x	x ^{l,z}	x	x ^l		x	
TSH, T3 libre, T4 libre	x	X ^{aa,z}	x				
Análisis de autoanticuerpos ^m		x	x				
Muestra de suero para el análisis de ATA		Véase el Anexo 2					
Muestra de suero para las evaluaciones FC		Véase el Anexo 2					

	Ambos grupos	Grupo A (Atezolizumab)		Grupo B (Observación)			Ambos grupos
Procedimientos del estudio	Selección para la randomización	Todos los ciclos	Terminación del tratamiento ^a	Ciclos 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15	Ciclos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16	Terminación de la observación ^a	Seguimiento
	Días -28 a -1	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	≤30 días después de la última dosis	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	Día 1 (±3 días)	≤30 días después de la última visita	
Muestras de sangre para las evaluaciones de biomarcadores		Véase el Anexo 2					
Muestra opcional de sangre entera para el RCR ⁿ	x						
Infusión del fármaco del estudio ^o		x					
Muestra de tejido tumoral FFPE conservada/obtenida en el período de selección o 15 secciones no teñidas ^p	x						
Biopsia para la recogida de una muestra fresca (muestra obligatoria ^q y muestra opcional para el RCR ^r)		En el momento de la confirmación radiográfica de la recurrencia de la enfermedad ^{q,r}					
Evaluaciones para confirmar la recurrencia del CU ^s	x	Cada 12 semanas después de la randomización (± 7 días; aproximadamente cada cuatro ciclos) en los 3 primeros años; cada 24 semanas (± 10 días) en los años 4 y 5 y en el año 6 (± 10 días), hasta la muerte, recurrencia de la enfermedad, pérdida del seguimiento, final del año 6 o retirada del consentimiento.					

	Ambos grupos	Grupo A (Atezolizumab)		Grupo B (Observación)			Ambos grupos
Procedimientos del estudio	Selección para la randomización	Todos los ciclos	Terminación del tratamiento ^a	Ciclos 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15	Ciclos 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 y 16	Terminación de la observación ^a	Seguimiento
	Días -28 a -1	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	≤30 días después de la última dosis	Día 1 (±3 días en los ciclos ≥2)	Día 1 (±3 días)	≤30 días después de la última visita	
Medicaciones concomitantes ^t	x	x	x	X	x	x	
Acontecimientos adversos ^u	x	x	x	X	x	x	
Contacto telefónico ^v					x		
Seguimiento de la supervivencia y del tratamiento anticanceroso ^w							x
Resultados percibidos por los pacientes ^x		x ^y	x	X		x	x

Los resultados del estudio Ezekiel J. 2003(26), afirman que se requiere una media ligeramente inferior a 4.000 horas (Rango: 1.512 a 13.319) para realizar un EC aleatorizado, controlado de 20 pacientes. Y para las actividades relacionadas con el desarrollo del protocolo, inicio del estudio, administración de medicación, recopilación de datos y realización de informes se requieren aproximadamente 200 horas (rango 87 a 785 horas) por cada sujeto.

Estas horas se reparten aproximadamente, en función de los distintos profesionales, de la siguiente manera: 9% para los médicos del estudio, 32% personal de enfermería y 36% personal administrador de datos del estudio, el resto se reparte entre distintos profesionales tales como personal farmacéutico o administrativo.

Por tanto, y según los resultados de este estudio, que usaron como referencia el salario medio del año 1999, para realizar la conversión de horas invertidas en los EC a dólares, obtenemos una media de coste en horas de trabajo ligeramente superior a 6.000 dólares (rango 2.098 a 19.285 dólares) por sujeto que se incluye en estudio.

Por tanto, se requiere una enorme cantidad de personal, trabajo y dedicación para impulsar el motor de la investigación y este no podría funcionar sin el apoyo que se recibe desde las empresas privadas.

1.6. Costes derivados de ensayos clínicos.

1.6.1. Costes farmacológicos

Como se ha mencionado anteriormente, el RD de ensayos clínicos 1090/2015 regula los aspectos económicos de los estudios. Igualmente en el reglamento europeo de ensayos clínicos 536/2014, menciona en el artículo 92: Medicamentos en investigación, otros productos y procedimientos gratuitos para el sujeto de ensayo, que, sin perjuicio de la competencia de los Estados miembros para establecer su política sanitaria, y en materia de organización y suministro de servicios sanitarios y asistencia médica, los costes de los medicamentos en investigación, de los medicamentos auxiliares, de los productos sanitarios utilizados para administrarlos, no serán sufragados por el sujeto de ensayo, salvo que en el Derecho del Estado miembro de que se trate se disponga de otro modo(2).

La prescripción de un medicamento en nuestras estructuras de atención a la salud es un acto frecuente. El medicamento en sí, no puede considerarse como un producto final de la atención sanitaria, sino como un mecanismo de intervención (o producto intermedio) derivado de un proceso previo que incluye la valoración del diagnóstico o indicación con todo lo que ello implica (síntomas, signos, antecedentes, historia previa del paciente, factores de riesgo adicionales) y la selección de la intervención a aplicar (selección del medicamento más idóneo para la situación valorada).

De hecho, la idoneidad de la utilización del medicamento dependerá en buena medida del proceso que ha llevado a decidir su utilización y el resultado final de su aplicación dependerá, además, de cómo el paciente lo utilice.

Demasiado a menudo, cuando se habla de medicamentos en los sistemas de salud, el debate se centra en el aspecto económico y más específicamente en su coste directo. Buena parte del presupuesto sanitario se dirige a financiar este recurso.

En la tabla siguiente (tabla 5) se resumen los problemas a los que se debe enfrentar una correcta gestión de los medicamentos (27).

Tabla 5. Problemas de la utilización de los medicamentos

Problemas	IMPACTO SANITARIO	IMPACTO ECONÓMICO
Coste directo de compra		Sostenibilidad Coste de oportunidad
Sobreconsumo y utilización inadecuada	Inefectividad Incidencia de problemas relacionados con medicamentos	Ineficiencia Coste directo e indirecto de la "no calidad"
Baja calidad de los productos de la oferta	Inefectividad Incremento del riesgo de problemas relacionados con medicamentos	Ineficiencia Coste directo e indirecto de la "no calidad"
Baja accesibilidad	Inequidad Incapacidad resolutive de problemas de salud	Costes sociales directos e indirectos Ineficiencia

1.6.2. Costes de procedimientos

Para llegar a la prescripción de un medicamento a un paciente, previamente se ha tenido que realizar la mayor parte del “acto médico”, es decir, la realización de una historia clínica o anamnesis adecuada, exploración física pertinente, medición de constantes vitales u otras medidas si corresponde, la petición de pruebas complementarias en el caso que se considere oportuno y la emisión de un diagnóstico adecuado. De todos estos procesos el que está asociado a mayor coste, es el de las pruebas complementarias y dentro de un ensayo clínico adquiere mayor relevancia.

Es comprensible que el proceso de investigación con nuevos medicamentos en pacientes y el deber ético y legal de proteger al paciente por encima de todo, conlleva un mayor control analítico, radiológico y clínico.

De manera similar, a lo expuesto en el apartado anterior sobre el coste de los medicamentos en los EC, el RD 1090/2015 y el Reglamento Europeo 536/2014, menciona en el artículo 92: “los costes de los procedimientos exigidos específicamente por el protocolo no serán sufragados por el sujeto de ensayo, salvo que en el Derecho del Estado miembro de que se trate se disponga de otro modo(2).

1.6.3. Evaluación de los costes de los ensayos clínicos

Actualmente, tanto en el ámbito nacional como internacional pocos son los estudios sobre esta área. Los datos económicos a pesar de ser de alta relevancia, no suelen preocupar a los investigadores clínicos que en su día a día, en la consulta frente al paciente, prestan mayor atención a las enfermedades, la curación de los pacientes y la mejora en su calidad de vida, si es posible. Los investigadores ofrecen con elevada precisión los datos de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos, mientras que otros beneficios intangibles como el ahorro económico, no suelen estar tan bien descritos en la literatura científica.

La importancia del conocimiento de esta parte económica de la investigación, tiene cierta relación con el sistema de salud que posea cada país, debido a que no es la misma, en un sistema público (España) de la que podría tener en un sistema privado, como por ejemplo, en EEUU, donde el ahorro que supone para el paciente es de gran relevancia y mucho más significativo, el paciente tiene que costear su tratamiento, sus pruebas y sus visitas al hospital, a través de un seguro médico que no siempre cubre todas las opciones

terapéuticas, y la posibilidad de participar en un estudio, libra al paciente del pago de todos los procedimientos (en la gran mayoría de las ocasiones). Sin embargo, en nuestro sistema público, el ahorro es para el conjunto de la población.

En el ámbito nacional, destacan los trabajos de P. García-Pavía et al.(28) en 2002 sobre la hipertensión arterial en el Hospital La Paz de Madrid donde se calcula el ahorro definido como la diferencia entre el gasto económico que suponía el cuidado de un paciente antes de ser incluido en un ensayo clínico y el que se genera durante su participación en el estudio. El cálculo se realizó a partir de las historias clínicas. El número de visitas se obtuvo de la PCH, igualmente se hizo con el número de analíticas (una cada 2 visitas, incluía hemograma, bioquímica, determinación de iones en suero y sedimento de orina). Se analizaron cuatro EC (tres con una duración de 52 semanas y uno de 14 semanas) contabilizando gasto en fármacos, pruebas complementarias y visitas médicas.

En total 57 pacientes supusieron un ahorro para el sistema de 2.950.423 pesetas (17.732,40 €). El ahorro medio derivado de la participación de un paciente en un EC durante 12 meses fue, como mínimo, de 5.880 pesetas/paciente/mes (35.34€), con un intervalo anual de 58.140 (349,43€) a 104.728 (629,43€) pesetas. La mayor parte del ahorro correspondía a coste en fármacos.

Ferran Capdevila et al.(29), investigaron el coste asociado a 68 pacientes incluidos en distintos EC entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016 en el Complejo Hospitalario de Navarra, y entre sus conclusiones destacan que el coste de pacientes incluidos en ensayos clínicos era un 79% más bajo que el de los pacientes que seguían el tratamiento convencional, sin embargo el coste de los procedimientos médicos asociados al tratamiento era un 32% mayor, dando como resultado un rango de coste de tratamiento entre 8.193 € de exceso de gasto hasta 59.770 € de ahorro por estudio.

Para cada estudio la duración del tratamiento se definió como la mediana del tiempo de tratamiento de los pacientes en ese estudio, y la diferencia del coste de tratamiento se definió como la diferencia entre el coste del tratamiento de estudio y del tratamiento estándar. Igualmente se calculó el coste y las diferencias de costes entre las visitas médicas, las sesiones de quimioterapia, pruebas de imagen y pruebas de laboratorios.

Entre los resultados del estudio, se destaca que el coste directo de los 68 sujetos fue un 79% menor de lo que habría supuesto el tratamiento según el cuidado estándar. Igualmente se describió un aumento del 32% en el número de procedimientos médicos, respecto de los que hubiesen sido necesarios para el tratamiento estándar.

Entre las limitaciones destacamos que el tratamiento estándar se definió según las guías de tratamiento local y el tiempo de tratamiento considerado para el tratamiento estándar fue el equivalente al periodo de tratamiento del ensayo clínico. Asimismo, no se tuvieron en cuenta los procedimientos de visita final de estudio, la medicación concomitante (antieméticos, antihistamínicos o esteroides), ni los cambios de dosis o de tratamiento debido a reacciones adversos o toxicidad.

Ilustración 5. Distribución de procedimientos y costes asociados en 68 pacientes con cáncer en 20 EC y la comparación con las condiciones del SOC(29).

	Cantidad			Costes (€)		
	EC	PCH	Ratio:EC/PCH	EC	PCH	Diferencia:EC-PCH
Visita clínica	853	667	1,28	119.616	91.392	28.224
Sesiones QT	513	428	1,20	185.624	162.360	33.264
P. imagen	197	168	1,17	80.021	67.652	12.369
P. laboratorio	1944	1437	1,35	145.717	114.135	31.582
Otras	195	94	2,07	17.363	9.798	7.565
Tratamientos	-	-	-	43.380	795.157	-751.777
Subtotal	3.702	2.794	1,32	601.721	1.24.494	-638.773
Financiación				-342.313	0	-342.313
Total				259.408	1.240.494	-981.086

QT: quimioterapia; PCH: práctica clínica habitual; TTR: tratamiento; EC: ensayo clínico; P: pruebas

En el ámbito internacional, destacamos el trabajo de P.A. Tang(30), en Canadá entre los años 1999-2014. Se incluyeron 4 estudios con 1479 pacientes para el cálculo del coste evitado asociado a la enfermedad (este coste incluye el coste de las pruebas de “screening”), y 17 EC con 3195 pacientes para calcular el coste evitado en medicamentos. Obteniendo como resultado, un coste evitado de aproximadamente 7.518\$ por paciente (6.566€). Entre las limitaciones del estudio se encuentra que no se tuvo en cuenta el gasto en visitas clínicas, trabajo de enfermería ni pruebas de laboratorio o radiológicas.

Kelvin Truong et al. (31) analizaron los costes de ensayos clínicos en el área médica de la hematología en Australia entre los años 2006-2017, donde 36 ensayos clínicos que incluían a 245 pacientes supusieron un ahorro total de 22.909.471 AU\$ (14.141.254€). El 89% de este coste estaba asociado a ensayos clínicos realizados en los últimos 5 años del

periodo de estudio. En total, se produjo un ahorro por el acceso precoz a tratamientos que posteriormente fueron aprobados de 3.971.357AU\$ (2.451.386€). El coste total evitado en medicamentos aprobados fue de 12.209.538AU\$ (7.536.541€) y 6.728.576AU\$ (4.153.326€) en concepto de costes gubernamentales evitados (el gobierno australiano posee un programa de ayudas para los ciudadanos australianos y residentes permanentes que subvenciona procedimientos médicos y tratamientos).

Por último, estimaron un coste evitado de 11.685.396 AU\$ (7.213.006€), en posibles medicamentos que han mostrado eficacia en los ensayos clínicos y que, según los investigadores, podrían ser aprobados en el futuro con una alta probabilidad. Entre las limitaciones: no se tuvieron en cuenta costes asociados a la participación en ensayos clínicos tales como pruebas de laboratorio, imágenes, visitas médicas, infraestructuras o procedimientos de administración de medicación.

Correne Bredin et al.(32), en su estudio determinaron el beneficio económico de tratar a los pacientes dentro de un ensayo clínico y evitar así, los costes de la terapia estándar de tratamiento. El periodo de estudio fue desde el año 1992 hasta el 2007, donde se revisaron tumores de pulmón, hematológicos, neurológicos, genitourinarios y ginecológicos en el Centro de Cáncer Tom Baker en Alberta.

El coste evitado fue entre 11,74 dólares hasta 249.731,70 dólares por paciente. Según el tipo de tumor, el coste evitado farmacológico oscilaba entre 1.377 dólares hasta 23.751 dólares. Igualmente calcularon el coste potencial evitado como el coste que se hubiesen ahorrado si todos los pacientes de estudio hubiesen completado todos los ciclos del protocolo, esto suponía un coste potencial evitado de 14,14 dólares a 286.650,70 dólares por paciente y un rango de 9.868 a 46.640 dólares en función del tipo tumoral.

El estudio incluyó 37 ensayos clínicos (pulmón 5, Ginecología 6, Neurología 10, Hematología 7 y Genitourinario 9) y el número de pacientes por estudio fue entre 1 a 57 con un total de 250 pacientes, destacando los tumores hematológicos y genitourinarios como los más numerosos.

Li-Jiaun Shen et al.(33) realizaron un estudio sobre los beneficios de la realización de EC con promotor comercial en el Hospital Nacional Universitario de Taiwán, preocupados por las voces que afirmaban que realizar ensayos clínicos conlleva un gasto adicional por

el cuidado de los pacientes. Sin embargo, sus resultados tras el análisis de 194 EC, que incluían 325 medicamentos en todo el año 2008, se estimó el coste evitado en medicamentos en 11.2 millones de dólares americanos. Una media de 58.000 dólares por estudio y 3.900 dólares por paciente, suponiendo aproximadamente el ahorro del 5,8% del presupuesto de farmacia de dicho hospital.

En este estudio se incluyeron tanto EC oncológicos como no oncológicos. Entre las limitaciones del estudio encontramos que muchos de los medicamentos de los ensayos clínicos no tenían un precio aprobado en el momento del análisis y solo realizaron el cálculo del coste farmacológico, no así de pruebas de imagen asociadas, visitas clínicas y otros gastos asociados. A pesar de ello, el enorme coste ahorrado en terapias, permite asegurar de manera indirecta que el desarrollo de EC produce un beneficio económico sobre el presupuesto hospitalario.

Evelyn Walter et al.(34), realizaron un trabajo con el objetivo de calcular el impacto económico de los ensayos clínicos promocionados por la industria farmacéutica en el sistema de salud y en la económica nacional de Austria. El estudio demostró que se gastó en EC con promotor industrial un total de 603,93 millones de euros en el periodo de 2012-2017. Durante este tiempo se trataron un total de 23.331 pacientes en 1.029 EC. Si tenemos en cuenta solo un año, se produjo un coste total evitado en fármacos de 100,53 millones de euros, con una media de 37.068 € ahorrado por paciente, lo que representa un 0,3% del presupuesto anual de salud. Por cada euro invertido en EC por la industria, se generó 1,95 € para la economía del país.

Curiosamente en este estudio, se destaca que el área terapéutica de mayor impacto fue endocrinología con un coste por paciente y año de 48.589 euros seguida de oncología con 48.165 €.

Tabla 6. Coste de tratamientos médicos por año y paciente según área terapéutica (Euros)

Área terapéutica	Coste de tratamiento/año/paciente
------------------	-----------------------------------

Enfermedades autoinmunes	10.541
Cardiología	21.239
Dermatología	14.665
Endocrinología	48.589
Digestivo	3.462
Ginecología	35.449
Hematología	20.090
Enfermedades infecciosas	7.492
Neurología	3.789
Oncología	48.165
Oftalmología	2.675
Neumología	3.583
Enfermedades metabólicas	869
Otras (alergología, urología...)	59

En el estudio de Dat T. Tran et al. (35) en el que se evalúa el impacto económico de ensayos clínicos oncológicos y no oncológicos en Alberta durante el año 2012 reitera lo ya explicado anteriormente. El beneficio por cada estudio oncológico se estimó en 630.243 dólares y por EC no oncológico en 799.055 dólares (543.827,23 euros y 689.492,57 euros) y alcanzándose un coste total en medicamentos de 32 millones de dólares para EC no oncológicos y 24,6 millones de dólares para estudios oncológicos. En total se incluyeron 41 EC no oncológicos y 43 oncológicos, con un total de 360 pacientes.

Por último, destacamos un estudio sobre productos sanitarios. En el artículo de Akpinar et al.(36), identificaron los costes asociados a los EC con productos sanitarios en Alberta entre los años 2012 y 2016. Para cada estudio calcularon el precio de los dispositivos aportados por los promotores y el coste clínico de usar esos dispositivos comparado con el tratamiento de PCH.

En total 18 EC con productos sanitarios fueron analizados con un coste total por paciente en el brazo experimental de 18.243 dólares canadienses (12.744,34 €) y coste por paciente en el brazo control de 13.827 dólares canadienses (9.659,38 €). El alto coste de tratamiento en el brazo experimental se debía al producto sanitario en un 74%. Destaca en este trabajo que el coste clínico del brazo experimental era solo de 2.504 \$Can mientras que el coste del brazo control se estimó en 7.202 \$Can.

1.7 Justificación

Los ensayos clínicos constituyen el método de referencia para establecer la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos y, asimismo, pueden ser una fuente indirecta de financiación para el sistema. Sin embargo, como hemos mencionado, esta afirmación no está exenta de polémica y encontramos detractores que afirman que la realización de ensayos clínicos supone un coste sobreañadido al sistema derivado de la exigencia de un mayor control clínico de los pacientes y defensores que afirman que el coste de la medicación proporcionada por el promotor de los ensayos (no todos los promotores proporcionan la medicación del estudio), para el tratamiento de los pacientes incluidos supone un ahorro indirecto para el SNS.

Además, las pruebas complementarias extraordinarias durante la realización de los ensayos clínicos exigidas por el protocolo deberían ser financiadas por el promotor contribuyendo al ahorro del sistema (31,33,37). Por tanto, analizar y describir con detalle los costes de los ensayos clínicos es más que nunca necesario.

Aportar evidencia al respecto, es fundamental en el sistema de salud nacional en el que nos ubicamos, no solo porque el ahorro para el sistema sea de vital importancia, sino también, que el desarrollo de ensayos clínicos va unido a una mejora y avance de la medicina de la que los pacientes podrán beneficiarse.

Tras la revisión de la bibliografía publicada, y con el objetivo de ampliar los estudios de costes en oncología hacia otros tumores que aun siendo muy frecuentes no habían sido objeto de estudio o son muy pocas las publicaciones al respecto, se decidió seleccionar tumores digestivos, de vejiga y próstata.

Con esta idea, hemos querido realizar un estudio de evaluación económica, del consumo de recursos en medicamentos y pruebas complementarias, en ensayos clínicos de oncología (vejiga, próstata y digestivo), sobre un estudio observacional retrospectivo en el Hospital Clínico San Carlos. Por tanto, las razones que justifican la necesidad de este estudio son:

- A) La falta de proyectos tanto en el pasado como en el presente, en el ámbito nacional, que evalúen costes asociados a ensayos clínicos en oncología más allá del cálculo del gasto asociado a medicamentos en investigación.

- B) El incremento de ensayos clínicos en oncología, número de terapias y el aumento de la incidencia y prevalencia del cáncer como consecuencia de la mejora de la esperanza de vida de las personas, justifican el estudio sobre las características de los ensayos clínicos.
- C) La reciente relevancia social que a raíz de la pandemia por SARS-COV-2 ha cogido la investigación y los ensayos clínicos, tanto en nuestro país como externamente, conlleva una demanda de información por parte del paciente y la sociedad para conocer los aspectos económicos y no económicos asociados a la investigación.
- D) La importancia creciente sobre los aspectos económicos en salud, que traspasan la frontera de los ensayos clínicos en oncología, en un sistema nacional de salud, donde el techo presupuestario no cesa de aumentar y que parece imposible de mantener en el tiempo.
- E) Los fármacos oncológicos son actualmente uno de los que mayores costes conllevan, por su alto precio y por el número repetido de administraciones que se necesita (normalmente hasta progresión de la enfermedad). Por tanto, es de relevancia conocer el impacto económico de los EC en este grupo terapéutico.
- F) Cuantificar los costes en medicación ya no es suficiente, necesitamos dar un paso más y cuantificar de manera más específica otros gastos como son los añadidos por realización de pruebas complementarias (imagen y laboratorio) que se asocian al mayor control de pacientes incluidos en EC.

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos:

2.1. Hipótesis

Se distinguen las siguientes hipótesis del estudio:

1. De forma global:

La realización de ensayos clínicos oncológicos en un hospital terciario supone un ahorro económico para el SNS.

2. En relación a los medicamentos de investigación:

El coste de medicamentos en investigación asociado a EC oncológicos, supera al coste del tratamiento de la rama estándar de los estudios, pero el ahorro producido por la medicación proporcionada por los promotores, es mayor al gasto que tendría que financiar el hospital si el paciente no estuviese incluido en el EC.

3. En relación a las pruebas diagnósticas:

Las pruebas complementarias asociadas a un ensayo clínico oncológico conllevan un mayor coste (derivado del mayor número de pruebas que se realizan para un control más estrecho del paciente) que las pruebas complementarias asociadas al tratamiento estándar de los pacientes, pero la externalización de las pruebas complementarias a centros privados produce un ahorro, que es superior al posible aumento de costes derivado del control más estrecho de los pacientes en EC.

2.2. Objetivos

- Principal:

1. Cuantificar y evaluar el impacto económico asociado de los tratamientos y pruebas complementarias en la realización de EC en oncología (tumores de vejiga, próstata y gastrointestinales), durante los años 2014-2020 en el Hospital Clínico San Carlos.

- **Secundarios:**

1. Comparar el coste asociado a EC en función de las patologías que tratan y describir las diferencias.
2. Calcular el coste evitado de la realización de EC.
3. Cuantificar el coste de tratamiento y seguimiento de los pacientes si no hubiesen participado en los correspondientes EC.
4. Evaluar y cuantificar el coste asociado en pruebas complementarias entre el EC y la PCH.
5. Comparar cuantitativamente el número y el tipo de pruebas que se realizan a pacientes dentro de un ensayo clínico y según la PCH.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos:

3.1. Ámbito del estudio.

Hospital Clínico San Carlos de Madrid Servicio de Oncología Médica.

Ilustración 6. Hospital Clínico San Carlos.



3.2. Periodo de estudio.

- Se seleccionaron los EC que iniciaron su reclutamiento desde el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018.
- Se incluyeron los pacientes de los EC previos, que comenzaron el estudio entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019.
- La recogida de los datos de seguimiento de los pacientes se inició en el momento de la inclusión hasta finalización de la fase de tratamiento del estudio por cualquier causa (progresión, muerte, retirada o fin de tratamiento) o hasta el día 31 de diciembre de 2020 (momento elegido para el corte de datos), lo que ocurriese primero.

3.3. Tipo de estudio.

Se diseñó un estudio del consumo de recursos en medicamentos y pruebas complementarias de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de oncología (vejiga, próstata y digestivo), en el Hospital Clínico San Carlos entre los años 2014-2020.

3.4. Criterios de inclusión.

Los criterios de selección varían en función del objeto a incluir, por un lado, tenemos los criterios de inclusión/exclusión para los EC y, por otro lado, los criterios para los pacientes. En primer lugar, se muestran los criterios para los EC.

Los criterios de inclusión para los estudios fueron:

- 1- EC realizados en el Hospital Clínico San Carlos que iniciaron su reclutamiento desde el año 2014 hasta el año 2018.
- 2- Haber reclutado uno o más pacientes.
- 3- La patología del estudio debía ser tumores de vejiga, próstata y gastrointestinales.

En cuanto a los criterios de inclusión de los pacientes, se incluyeron en el estudio todos los participantes de los EC previamente descritos que:

- 1- Iniciaron su participación en el estudio entre el día 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2019.
- 2- Haber recibido alguna dosis de los tratamientos del estudio.

3.5. Criterios de exclusión.

- Para los EC no se utilizó ningún criterio de exclusión.
- Para los pacientes no se utilizó ningún criterio de exclusión.

3.6. Tamaño muestral.

En relación al tamaño muestral del estudio, el planteamiento como se ha mencionado anteriormente fue incluir a todos los pacientes, de todos los ensayos clínicos, de las patologías previamente mencionadas y todos los estudios realizados que cumplieren los criterios de selección en el periodo elegido.

Dado que se trata de un estudio de evaluación económica, sobre un estudio observacional retrospectivo descriptivo, no se planteó ningún cálculo de tamaño muestral. Sin embargo, sí que se tiene conocimiento en relación a publicaciones previas similares (31,38,39), de un tamaño de pacientes a partir del cual, se han obtenidos datos de cierta relevancia

económica. El número mínimo de pacientes en los estudios publicados se encuentra entre 90-100.

3.7. Recogida de información.

Para la recogida de datos y realización del presente proyecto se utilizó un ordenador con acceso a la red interna del HCSC, internet y con los permisos de acceso a datos que posee el personal médico del hospital, sin necesidad de otros específicos.

El periodo de recogida de datos abarcó aproximadamente 15 meses, desde el inicio del proyecto en otoño/invierno de 2019/2020 hasta el primer trimestre de 2021 (cuando acabó el seguimiento de los pacientes).

3.7.1. Fuentes de información para EC

Para la identificación de los ensayos clínicos se realizó una búsqueda de los estudios en los años seleccionados con la colaboración del CEIm del HCSC y la plataforma FUNDANET (software diseñado y construido específicamente para la gestión de la investigación), donde se indexan y se gestionan los ensayos clínicos desde dicho comité.

Los protocolos de los EC fueron facilitados por el CEIm, a través del cual, se presentan todos los ensayos clínicos que se realizan en el hospital y que posee información sobre el desarrollo de los mismos. En caso de que se requiriese de información adicional sobre los estudios, se contactó con el servicio de Oncología Médica, concretamente, con el área de ensayos clínicos que proporcionó durante todo el desarrollo de este proyecto la información requerida.

3.7.2. Fuentes de información para pacientes de los EC

Una vez identificados los estudios, se consultó al servicio de Oncología Médica, al área de ensayos clínicos, donde a través de una petición electrónica con los estudios identificados y con la aprobación del presente proyecto por el CEIm del HCSC, se nos facilitó el listado de pacientes incluidos en los distintos ensayos clínicos.

Para la obtención de las historias clínicas de dichos pacientes, se procedió a la petición a la Unidad de Gestión del Archivo del HCSC, de las historias clínicas en formato papel que fueron revisadas dentro del HCSC cumpliendo todos los requisitos de

confidencialidad y protección de datos de los pacientes que establece la normativa vigente (Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre).

Igualmente, para las historias más recientes (seguimiento de pacientes en el año 2020), se procedió a la revisión de la historia clínica electrónica oncológica, que los pacientes poseen en el HCSC, a través de la intranet del hospital y el programa Paciente (programa de gestión de historias clínicas).

No hubo ninguna financiación para el presente proyecto. Para la revisión de las historias clínicas, se realizó una doble entrada de datos por el doctorando (cálculo de ciclos de tratamiento y pruebas complementarias realizadas durante el EC). En los casos que se encontraron discrepancias entre las distintas entradas de datos, se revisaron nuevamente las historias clínicas para encontrar el valor real. Los datos se recogieron directamente en un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico que se elaboró en la plataforma Redcap.

3.7.3. Redcap

Redcap es un software de captura de datos electrónicos y metodología de flujo de trabajo para diseñar bases de datos de investigación clínica y de EC. Se caracteriza por operar en navegadores web y es ampliamente usado en la comunidad académica. El consorcio REDCap es una red internacional colaborativa de casi 2.500 instituciones socias en 115 países.

Tras la elaboración de este CRD, se procedió a la cumplimentación del mismo, después de revisar en primer lugar, los protocolos de todos los ensayos clínicos seleccionados y posteriormente, las historias clínicas de los pacientes. En este cuaderno de recogida de datos se establecieron distintas secciones para recabar toda la información pertinente, de manera, que en cada estudio debían cumplimentarse:

1. Características del ensayo clínico y de los fármacos del estudio: patología de estudio, fase del ensayo clínico, enmascaramiento, aleatorización, tipo de promotor, uso de placebo, uso aprobado del fármaco según la EMA, brazos de tratamiento, línea de tratamiento para la cual se presentaba el estudio, nombre de los fármacos a estudio, dosis, duración del tratamiento, frecuencia de

administración, vía de administración, pruebas complementarias requeridas para el seguimiento de los pacientes en el estudio y frecuencia de las pruebas complementarias.

2. Información sobre el tratamiento y el seguimiento de pacientes, en la misma patología del estudio, según la PCH. Para ello, se usaron las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)(40–43) y las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO)(44–48) para el tratamiento de los tumores correspondientes y se unificaron criterios con la ayuda de los expertos en tumores de vejiga, próstata y tumores gastrointestinales del servicio de Oncología Médica del HCSC, quienes nos facilitaron sus guías consensuadas para una mayor claridad. Las guías de tratamiento de tumores del HCSC de 2016 y 2019 se adjuntan en Anexo B.

Para establecer unos criterios sobre el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento según la PCH, las guías son algo menos concisas y en lugar de describir unas pautas fijas, proponen unas recomendaciones, por ello, de manera similar al caso de los tratamientos, se ha usado las guías ESMO(44–48) y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(49–52), y con la ayuda de los expertos del servicio de Oncología Médica del HCSC, se ha establecido unas directrices para el seguimiento de los pacientes que se expondrá detalladamente en el apartado de resultados.

3. Información sobre los pacientes: fecha de nacimiento, fecha de inclusión del estudio, fecha de inicio y fin de tratamiento, número de ciclos recibidos y fármacos recibidos, así como número de pruebas de imágenes (TC, RM, gammagrafía o PET-TC) realizadas durante el seguimiento. Se incluyó el coste de la realización de cistoscopias, electrocardiogramas, ecocardiogramas y analíticas básicas y de orina.

A continuación, se muestra un pequeño ejemplo de la base de datos que se ha utilizado para la realización del proyecto, para ver la base completa, ver el Anexo (A):

Tabla 7. Ejemplo de variables del CRD.

Instrumento: CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ENSAYO														
1	Record ID	texto												
2	CÓDIGO PROTOCOLO <i>Código CElm (sin letras)</i>	texto												
3	EUDRACT	texto												
4	PATOLOGÍA	texto <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">BIOPORTAL:MEDDRA</td> <td style="width: 50%;">BIOPORTAL:MEDDRA</td> </tr> </table>	BIOPORTAL:MEDDRA	BIOPORTAL:MEDDRA										
BIOPORTAL:MEDDRA	BIOPORTAL:MEDDRA													
7	Línea de tratamiento	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 95%;">1º</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2º</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3º y sucesivas</td> </tr> </table>	1	1º	2	2º	3	3º y sucesivas						
1	1º													
2	2º													
3	3º y sucesivas													
8	TIPO PROMOTOR	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">Comercial</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>No comercial</td> </tr> </table>	0	Comercial	1	No comercial								
0	Comercial													
1	No comercial													
9	FASE DEL ENSAYO	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 95%;">I</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>I/II</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Extensión</td> </tr> </table>	1	I	2	I/II	3	II	4	III	5	IV	6	Extensión
1	I													
2	I/II													
3	II													
4	III													
5	IV													
6	Extensión													
10	CONTROL	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">CONTROLADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO CONTROLADO</td> </tr> </table>	0	CONTROLADO	1	NO CONTROLADO								
0	CONTROLADO													
1	NO CONTROLADO													
11	ALEATORIZACIÓN	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">ALEATORIZADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO ALEATORIZADO</td> </tr> </table>	0	ALEATORIZADO	1	NO ALEATORIZADO								
0	ALEATORIZADO													
1	NO ALEATORIZADO													
12	ENMASCARAMIENTO	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">ENMASCARADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO ENMASCARADO</td> </tr> </table>	0	ENMASCARADO	1	NO ENMASCARADO								
0	ENMASCARADO													
1	NO ENMASCARADO													
13	SI ES ENMASCARADO	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">Simple ciego</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Doble ciego</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Triple ciego</td> </tr> </table>	0	Simple ciego	1	Doble ciego	2	Triple ciego						
0	Simple ciego													
1	Doble ciego													
2	Triple ciego													
14	PLACEBO	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 95%;">Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No								
1	Si													
0	No													
Instrumento: PACIENTE														
81	Código paciente	texto												
82	Fecha nacimiento	texto												
83	Sexo	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%;">0</td> <td style="width: 95%;">Masculino</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Femenino</td> </tr> </table>	0	Masculino	1	Femenino								
0	Masculino													
1	Femenino													
84	Fecha inclusión ensayo	Fecha												

85	Esquema recibido por el paciente	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Esquema fijo</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Inducción</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Inducción + mantenimiento</td> </tr> </table>	1	Esquema fijo	2	Inducción	3	Inducción + mantenimiento												
1	Esquema fijo																			
2	Inducción																			
3	Inducción + mantenimiento																			
86	Medicamento/s en investigación recibido/s	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>paciente_mi_recibidos__1</td> <td>MI1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>paciente_mi_recibidos__2</td> <td>MI2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>paciente_mi_recibidos__3</td> <td>MI3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>paciente_mi_recibidos__4</td> <td>SOC1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>paciente_mi_recibidos__5</td> <td>SOC2</td> </tr> </table>	1	paciente_mi_recibidos__1	MI1	2	paciente_mi_recibidos__2	MI2	3	paciente_mi_recibidos__3	MI3	4	paciente_mi_recibidos__4	SOC1	5	paciente_mi_recibidos__5	SOC2			
1	paciente_mi_recibidos__1	MI1																		
2	paciente_mi_recibidos__2	MI2																		
3	paciente_mi_recibidos__3	MI3																		
4	paciente_mi_recibidos__4	SOC1																		
5	paciente_mi_recibidos__5	SOC2																		
87	Rama asignada	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Experimental</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Control</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ciego</td> </tr> </table>	1	Experimental	2	Control	3	Ciego												
1	Experimental																			
2	Control																			
3	Ciego																			
88	La rama asignada incluye tratamiento estandar	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No														
1	Si																			
0	No																			
89	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha																		
90	Fecha fin de tratamiento	Fecha																		
91	¿Administración por ciclos?	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No														
1	Si																			
0	No																			
92	Número de ciclos del tratamiento	texto																		
93	Ha discontinuado el tratamiento en algún momento	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No														
1	Si																			
0	No																			
94	Ha discontinuados TODOS los fármacos del esquema	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No														
1	Si																			
0	No																			
95	Indique los fármacos discontinuados	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>paciente_mi_discont__1</td> <td>MI1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>paciente_mi_discont__2</td> <td>MI2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>paciente_mi_discont__3</td> <td>MI3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>paciente_mi_discont__6</td> <td>SOC1</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>paciente_mi_discont__7</td> <td>SOC2</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>paciente_mi_discont__8</td> <td>SOC3</td> </tr> </table>	1	paciente_mi_discont__1	MI1	2	paciente_mi_discont__2	MI2	3	paciente_mi_discont__3	MI3	4	paciente_mi_discont__6	SOC1	5	paciente_mi_discont__7	SOC2	6	paciente_mi_discont__8	SOC3
1	paciente_mi_discont__1	MI1																		
2	paciente_mi_discont__2	MI2																		
3	paciente_mi_discont__3	MI3																		
4	paciente_mi_discont__6	SOC1																		
5	paciente_mi_discont__7	SOC2																		
6	paciente_mi_discont__8	SOC3																		
96	Numero de días sin tratamiento	Número																		
97	Numero de ciclos realizados	Número																		
98	Incidencias del paciente	notas																		
99	Section Header: <i>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS</i> Número de RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)	texto																		
100	Número de RMN/TC Cerebral	texto																		
101	Número de PET-TAC	texto																		
102	Número de Gammagrafía ósea	texto																		

103	Número de cistoscopia	texto
104	Número urianálisis	texto
105	Número de ECOCARDIO	texto
106	Número de ECG	texto
107	Número de Pr. hemato-bq	texto

3.7.4. Datos económicos

Para el cálculo de los datos económicos tenemos que diferenciar dos grupos: los medicamentos y las pruebas complementarias. Se usaron las herramientas anteriormente descritas y en colaboración con la Fundación de Investigación Sanitaria San Carlos, se ha obtenido la información económica estrictamente necesaria de los proyectos de investigación para la realización de este estudio, siempre respetando y salvaguardando los derechos de privacidad y protección de datos de los investigadores principales de los estudios y de las empresas firmantes del contrato.

3.7.4.1. Nomenclátor

La información sobre el estado de aprobación de los medicamentos se obtuvo a través de Nomenclátor en el año 2020. Nomenclátor de prescripción es una base de datos de medicamentos diseñada para proporcionar información básica de prescripción a los sistemas de información asistenciales, asimismo, incluye para todos los medicamentos autorizados y comercializados, financiados y no financiados, los datos relativos a su identificación e información técnica (a título informativo contiene también información de medicamentos suspendidos, revocados o que han dejado de estar comercializados desde mayo de 2013)(53,54). Esta base de datos mantiene una actualización diaria de la información. Para acceder a este recurso se facilita a continuación el enlace que ofrece la web de la AEMPS:

- <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

Igualmente, y a través de la intranet del Hospital Clínico San Carlos, se accede al Nomenclátor de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, de donde se han obtenido los precios PVL en el año 2020 para la realización del cálculo de los costes de este estudio: <https://saludany.salud.madrid.org/farmacia/Paginas/Nomenclator.aspx>

3.7.4.2. Coste en medicamentos

Una vez obtenido el precio de los medicamentos y la información de los pacientes, parece fácil poder realizar el cálculo del coste, sin embargo, dos consideraciones son importantes antes de comenzar la descripción del proceso de cálculo:

1. Para los placebos no se ha asignado ningún coste, aunque sabemos que el uso de placebo es amplio en los estudios, estos no suponen un coste de alta relevancia comparado con el coste de los tratamientos y no se han realizado análisis de los costes de placebo en los estudios precedentes.
2. Hay varios fármacos de los cuales no se dispone de un precio de mercado, bien porque hasta el momento esos fármacos no han conseguido una aprobación por parte de las agencias reguladoras bien porque están autorizados, pero se encuentran en proceso de negociación de precios.

En primer lugar, se cuantificó dentro de cada ensayo, el número de pacientes asignados a cada rama de tratamiento. Dentro de cada uno de estos grupos se calculó el número total de ciclos o el número total de días de tratamiento (según esquema de tratamiento del ensayo clínico). Se ajustó, en el caso de que fuese necesario, por peso y talla para un paciente modelo de 70kg y 170cm (lo que supone una superficie de 1'81 metros cuadrados), las dosis recibidas de los fármacos del estudio (30). De esta forma, se obtuvo la dosis total de cada uno de los medicamentos.

Una vez obtenido el número total de ciclos o días de tratamiento y las dosis totales, se calculó, con el precio PVL, el coste de los tratamientos, es decir, el coste de las dosis totales utilizadas (no la de envases de medicación necesarios). Hemos elegido el cálculo de las dosis totales por ser una medida que más fácilmente puede compararse con otros estudios y porque ésta, representa las dosis usadas o administradas a los pacientes. El cálculo del coste de los envases utilizados podría ser en algunos casos muy similar al coste de las dosis totales, pero también podría sobreestimar los resultados. Además, la magnitud de esta sobreestimación difícilmente podría valorarse. Muchos son los factores que intervienen en el número de envases utilizados y los posibles envases o restos de medicación (en el caso de viales), que hayan sido desechados, es de difícil cuantificación. No olvidemos que, en el caso de EC y medicación experimental, todos los fármacos no utilizados se devuelven al promotor del estudio y la medicación sigue estrictas normas de

uso, almacenaje y gestión para evitar que esto no sea así. Por tanto, el cálculo de los costes de las dosis totales utilizadas, representa de manera más real, el coste de los medicamentos usados en el contexto del EC.

En los EC ciegos, se realizó un sumatorio total de los ciclos o días de tratamiento y se asignó el 50% o el 66% (según el tipo de aleatorización 1:1 o 2:1) al brazo experimental, y el resto al brazo control (el brazo control puede incluir o no, placebo más el tratamiento estándar).

Este hecho, hace que potencialmente se infraestime el cálculo de los costes, debido a que con una cierta seguridad se podría considerar que los pacientes tratados con medicamentos experimentales podrían haber permanecido más tiempo en el ensayo, debido a un menor número de progresiones respecto al grupo placebo. Sin embargo, este método ha sido preferible, respecto al método de asignar de forma aleatoria los pacientes a cada grupo (experimental y control), y cuantificar para cada uno el coste total producido (podría ocurrir que pacientes con larga supervivencia y consumo de fármacos del estudio con mayor probabilidad de pertenecer al grupo experimental, fuesen asignado al grupo placebo).

Se tuvo en cuenta si los pacientes tuvieron que abandonar o retirar alguno de los fármacos del estudio debido a efectos adversos o intolerancia, de forma que estos fármacos retirados o el no uso de ciertos fármacos durante los ciclos de tratamiento se han tenido en cuenta a la hora de calcular el coste.

A continuación, se exponen las fórmulas con las que se procede a calcular los costes en medicamentos (32):

Coste en medicamentos=Nº ciclos recibido totales entre todos los pacientes × dosis estándar de tratamiento para peso medio de la población × coste del medicamento.

Coste en medicamentos=Nº días de tratamiento total entre todos los pacientes × dosis estándar de tratamiento para peso medio de la población × coste del medicamento.

Tras el cálculo, se elaboró un listado de Excel, similar al que se muestra a continuación donde se definieron las siguientes variables económicas:

Tabla 8. Ejemplo de Excel con el cálculo de costes asociados a medicación de los EC.

Onco	Coste total TTR EC	Coste TTR exp	Coste TTR no exp	Coste TTR PCH	Coste asumido promotor
C	0	0	0	1229,82	0
C	38016,44	38016,44	0	0	0
C	3980,41	0	3980,41	50785,21	0
C	64963,19	54575,16	10388,03	118424,57	54575,16
C	14369,88	14264	105,88	141,17	0
C	544692,98	499240	45452,98	130320,45	41523,82
C	144342,86	144342,86	0	146742,86	144342,86
C	99449,75	0	99449,75	108359,98	0
P	261346,39	261346,39	0	49342,86	0
P	1370794,11	1344133,33	26660,78	1277974,11	1344133,33
P	765606,42	753665,88	11940,54	616459,91	753665,88
	8311696,47	7258632,8	1053063,67	3818645	2338241,05

EC: ensayo clínico; exp: experimental; TTR: tratamiento; PCH: práctica clínica habitual; C: gastrointestinal; P: próstata

- **Coste total del tratamiento en EC:** se calculó el coste de la medicación utilizada por los pacientes en los EC. Para este cálculo se han sumado el coste de todos los tratamientos administrados a los pacientes durante el EC, de igual manera se procede con los siguientes costes. Cada fila representa un EC.
- **Coste del tratamiento experimental en EC:** se calculó el coste de la medicación experimental usada en los EC.
- **Coste del tratamiento no experimental en EC:** se calculó el coste de la medicación no experimental usada en el EC.
- **Coste del tratamiento estándar según la PCH:** se calculó el coste de tratar a todos los pacientes de los EC, el mismo tiempo y el mismo número de ciclos que habían recibido en el estudio, según las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la European Society for Medical Oncology (ESMO) junto a la opinión de los expertos de Oncología Médica del HCSC y la ayuda de sus guías.

- **Coste del tratamiento aprobados e indicados para la patología del estudio, asumido por el promotor:** tras la revisión de los protocolos de los ensayos clínicos, se calculó el coste de los tratamientos administrados a los pacientes en el EC que se encontraban aprobados e indicados para la patología del estudio, proporcionados por el promotor.

3.7.4.3. Coste en pruebas complementarias

Para obtener el cálculo del coste de las pruebas complementarias, dentro de cada ensayo clínico se contabilizó el número de pruebas realizadas a cada paciente durante su periodo de participación en el estudio y se sumaron las pruebas realizadas a todos los pacientes del EC. Una vez obtenido el número total de las pruebas dentro cada ensayo, se multiplicó por el precio que corresponde a cada prueba según el listado oficial de precios que proporcionan las comunidades autónomas, obteniendo el coste del total de pruebas por estudio

Además, hemos planteado 2 escenarios teniendo en cuenta los datos de 2 comunidades distintas dada la diferencia que presentan estos precios en función del boletín usado y con la idea de ofrecer una mayor validez externa y generalización de los resultados obtenidos. Con esto conseguimos un arco de precios que permite describir si la dirección y la magnitud de los resultados obtenidos, se ven afectados en mayor o menor grado por la posible diferencia de precios que pudiesen tener las pruebas complementarias en futuros estudios.

1. Se ofrecen los precios de la Comunidad de Extremadura publicados en el Diario Oficial de Extremadura número 35 del lunes 19 de febrero de 2018, en el que se publica el decreto 20/2018, de 14 de febrero, por el que se establecen y regulan los precios públicos correspondientes a los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Extremeño de Salud.
2. Se ofrecen los precios de la Comunidad de Andalucía publicados en el Boletín Oficial de la Junta de Andalucía del 14 de octubre del 2005, por el que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía y que está disponible a través de un buscador online en la siguiente dirección y actualizada con fecha del 29/04/2019:

<https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/recursos-para-profesionales/precios-publicos>

Hay que destacar que, de todos los precios disponibles, la Junta de Andalucía, no tiene publicado el precio de la prueba cistoscopia, para ello, se ha usado el precio de la cistoscopia de la Región de Murcia.

Los precios públicos del Servicio Murciano de Salud, están publicado en el Boletín Oficial del Región de Murcia del 28 de febrero de 2017, y disponible para consulta online en la siguiente dirección:

http://www.ffis.es/investigacion/precios_pruebas.php

El motivo por el cual no se ha usado directamente todos los precios de la Región de Murcia, se debe a que el listado de precios de la Región de Murcia no disponía de ninguna de las pruebas analíticas para este estudio, por tanto, nos encontrábamos en un escenario en el que teníamos todos los datos analíticos faltantes, en cambio, con el listado de Andalucía solamente nos faltaba la cistoscopia. Además, se ha elegido el precio de la cistoscopia de la Región de Murcia respecto a otras comunidades, por ser el que se encontraba más actualizado (febrero de 2017) y en relación al periodo temporal de nuestro estudio (2014-2020).

Por último, es mandatorio mencionar y justificar por qué no se ha usado precios de referencia de la Comunidad de Madrid, dado que es donde reside el hospital del estudio. Los precios ofrecidos por la Comunidad de Madrid en el boletín oficial de la comunidad, Orden 727/2017, del 7 de agosto de 2017, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid, así como los precios mencionados en el BOE, resolución 420/38242/2021, de 22 de junio de 2021, de la Secretaría General Técnica, por la que se publica el Convenio con la Comunidad de Madrid, en materia de asistencia sanitaria y para la realización de determinadas actuaciones en el terreno de la formación y de la optimización de los recursos sanitarios, son insuficientes, dado que no aparecen los precios públicos de pruebas complementarias de laboratorio (hemograma,

serologías, hormonas tiroides...) ni algunas pruebas de imagen como la cistoscopia (55,56) . Por ello, solamente se incluyen los escenarios de Extremadura y Andalucía.

Como dato importante, conviene recordar que, en relación a las pruebas complementarias, en los EC, ambos brazos de tratamiento realizan el mismo seguimiento y los mismos procedimientos del estudio, por tanto, ya no realizamos la división entre brazo experimental y brazo no experimental, sino, que tenemos unas pruebas complementarias según el EC y pruebas complementarias según la PCH.

A continuación, se exponen las fórmulas con las que se procede a calcular los gastos en pruebas complementarias(32):

Coste en pruebas complementarias=Nº de las pruebas realizadas a los pacientes dentro de un EC × coste de la prueba.

Similar a lo especificado para el gasto en medicamentos, se procedió a la elaboración de una hoja de Excel, similar a la que se muestra a continuación (ilustración 7), donde se define para cada estudio:

1. Coste en pruebas complementarias del EC: representa el coste total en pruebas complementarias realizadas durante el estudio a los pacientes. Se han originado dos variables similares dependiendo de los precios usados como referencia, como se ha mencionado anteriormente corresponden a los precios de pruebas complementarias de la Comunidad de Extremadura, la Comunidad de Andalucía (más el precio de la cistoscopia de la Región de Murcia).
2. Coste en pruebas complementarias según la PCH: representa el coste total en pruebas complementarias que se le realizarían a los pacientes de los estudios si hubiesen sido tratados y seguidos según la PCH, el mismo periodo que permanecieron en el estudio. De forma similar a la variable anterior, se generaron dos variables similares que representan dos escenarios de precios distintos en función de los costes de referencia utilizados.

Para establecer que pruebas se harían a estos pacientes se han usado los datos de las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y las guías de la

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), junto a la ayuda de los oncólogos expertos del servicio de Oncología Médica del HCSC. Una vez establecido cual sería el mínimo de pruebas a realizar y como sería el posible seguimiento en la PCH, se utilizó el tiempo en días que cada paciente, en los distintos ensayos clínicos, había permanecido en el estudio. Se realizó una división entre el número de días y la frecuencia en días de las pruebas complementarias. Además, para evitar infraestimar el número de pruebas que se realizan en la PCH, al realizar el cálculo se usó la función para redondear al número entero superior. Ilustrándolo con un ejemplo, si un paciente permanecía un total de 120 días en estudio y la prueba de tomografía toraco-abdomino-pélvico se realizaba cada 84 días (12 semanas), el número de TAC para este paciente sería de 2.

Ilustración 7. Ejemplo de Excel con el cálculo de costes asociados a pruebas complementarias de los EC

1	patc	Coste PC en EC AND	Coste PC en EC Ext	Coste PC PCH And	Coste PC PCH Ex
2	C	1098,89	1641,03	489,06	742,24
3	C	6239,18	9434,06	0	0
4	C	1655,81	2522,21	1030,14	1562,17
5	C	10024	16158,3	4689,51	7154,88
6	C	752,57	1119,34	231,31	349,76
7	C	9946,21	15630,1	6303,63	9616,29
8	C	11075,5	18140	8237,62	12583,94
9	C	5861,03	9014,71	5795,56	8825,72
10	P	12273,7	20414,6	16195,06	27179,77
11	P	58634,7	97392,6	61979,56	104022,34
12	P	31410,6	52144,4	38211,66	64131,81
13	P	6594,81	11102,6	5398,52	9060,5
14	P	14976,5	24434,9	20040,78	33633,93
29		320016,39	521469,75	263317,00	432731,86

Pat: patología; PC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; AND: Andalucía; Ext: Extremadura; PHC: práctica clínica habitual

Las pruebas incluidas en el análisis son las que exigían los protocolos de los estudios que se listan a continuación: Tomografía de abdomen, tórax o pelvis; PET-TAC; Gammagrafía ósea, Cistoscopia; Urianálisis; Electrocardiograma; Analítica general

(hemograma y bioquímica completa); Serología; Hormonas tiroideas; PSA (antígeno prostático específico) y testosterona; CEA (antígeno carcinoembrionario). La serología incluía el “screening” de VIH, VHC y VHB. La analítica general incluía: hemograma, creatinina, filtrado glomerular, sodio, potasio, cloro, glucosa, albumina, amilasa y lipasa, enzimas hepáticas (GGT, GOT, GPT), urea, LDH, calcio y bilirrubina. No se han tenido en consideración las pruebas genéticas sobre mutaciones en los tumores.

3.8. Procesamiento secundario y análisis de datos.

El proceso de obtención de los datos del estudio, así como su transcripción a una base de datos, se esperaba que fuese complicada, si bien, los datos que se recopilan en este estudio son de fácil medida y de tanta importancia en los EC que su fiabilidad es muy alta. Se debe recordar que estos datos provienen de historias clínicas en papel, lo cual supone, de inicio, una limitación por la sensibilidad a la pérdida de información y por el problema añadido de la caligrafía en las historias.

Para aumentar la calidad de los datos y disminuir los errores en la obtención de los datos, durante la realización del CRD se procedió a la parametrización del mayor número de variables posibles, se codificaron todas las variables sobre características de los ensayos clínicos como se puede observar en el ejemplo del CRD del apartado 3.8.4. y en el Anexo (A), ejemplo: variable “línea de tratamiento”, valores permitidos: “1º línea”, “2º línea”, “3º línea y sucesivas”. Dejando únicamente como variables de entrada libre las referentes a los fármacos de los estudios y las variables numéricas (ciclos de tratamiento, dosis, nº de pruebas complementarias, etc.), así como a la imposición de reglas de validación de todas las variables solicitadas.

Para la contabilización de las pruebas diagnósticas se realizó un doble recuento, dado el bajo número de pruebas complementarias (algunas pruebas solo se solicitan para “screening” y los TC y gammagrafías se solicitan cada 8 semanas en la mayoría de los casos), el recuento era concordante en la mayoría de los casos. Ante un resultado discordante en el número de pruebas se procedía a un tercer recuento y se incorporaba el resultado del tercer recuento.

La exportación de los datos se realizó a Excel para su procesamiento. En primer lugar, se procedió a la división de los datos por estudios, y se realizó una depuración de todas las

variables a través de los filtros de las variables y la observación de los valores. Se realizó el cálculo de las dosis totales de fármacos para cada estudio y del precio del total de fármacos usados. Para el cálculo del precio de las pruebas complementarias se procedió de forma similar.

Se realizó un análisis descriptivo de los diferentes estudios incluidos, describiendo características farmacológicas, fase de ensayo clínico, aleatorización, enmascaramiento y uso de placebo. Así mismo, se describen las vías de administración de los distintos fármacos, su posología y su frecuencia de administración.

Se realizó una descripción del número de sujetos incluidos, así como del número de sujetos perdidos (sujetos incluidos en los ensayos clínicos en los que no ha sido posible obtener la información) y el número de sujetos que a fecha de corte de datos del 31 de diciembre del 2020 seguían en estudio.

Para cada uno de los distintos costes de tratamientos (coste total de tratamiento en EC, coste de tratamiento experimental, coste de tratamiento según PCH...), se realizó el cálculo del coste medio por paciente, así como el sumatorio total, la media por estudio y la mediana. Igualmente se agruparon los costes según las patologías tumorales de los estudios (tumores gastrointestinales, próstata y vejiga). Para el cálculo del coste medio y la mediana en los EC, se realizó teniendo en cuenta el total de EC. Sin descartar aquellos cuyo coste haya sido 0, como ocurre en EC cuyo fármaco experimental no está aprobado y por tanto, no posee precio de mercado o cuando no se administran tratamientos no experimentales.

Es muy importante recalcar la metodología para el cálculo de los costes medios por paciente. Dado que para que sean comparables con otros estudios y lo más exacto posible, estos deben hacerse entre los pacientes que realmente contribuyen a esos costes (57). Para ello, se expone en el apartado de resultados (ilustración 8) un diagrama de flujo de los pacientes y el número exacto de pacientes para el cálculo de cada coste. De forma que aquellos pacientes que reciban un tratamiento experimental que no haya sido aprobado, y por tanto, no tenga ningún coste; pacientes que no reciban tratamiento no experimental; pacientes que no tengan alternativa terapéutica fuera del ensayo clínico o que solo reciban placebo, no se contabilizaron para el coste medio por paciente de los correspondientes resultados. A modo de ejemplo: en el caso de un EC de aleatorizado 1:1 a recibir

tratamiento experimental o tratamiento según práctica clínica de 8 pacientes (4 a cada rama), con un coste total de tratamiento de 10 euros. El coste total por paciente sería 1,25€. El tratamiento experimental con un coste de 6 euros administrado a 4 pacientes tendría un coste por paciente de 1,5 euros. El tratamiento habitual serían 4 euros, con un coste por paciente de 1 euro. Igualmente, a lo expuesto en para el cálculo de los distintos costes de tratamiento, se ha realizado con el coste de las pruebas complementarias.

Además, hemos realizado el cálculo de los costes evitados como consecuencia de la realización de EC. Los promotores suministran de forma gratuita los medicamentos experimentales, de esta manera, es lógico pensar que los pacientes que se incluyan en un estudio y sean tratados con estos fármacos experimentales, están dejando de ser tratados según la práctica habitual. En consecuencia, no están consumiendo los fármacos que debería pagar el sistema de salud o el centro sanitario. Esto es lo que denominamos coste evitado.

A su vez, tenemos que tener en cuenta que hay estudios oncológicos que se realizan en estadios avanzados de la enfermedad, que no poseen alternativa terapéutica (en el caso de nuestro análisis, ocurre en dos estudios). De forma, que los pacientes en esos ensayos no generan coste evitado, e igualmente, hay pacientes en los estudios que aun siendo asignados a la rama control y que reciben un tratamiento similar a la PCH, éste puede ser financiado igualmente por el promotor (menos frecuentemente), generando coste evitado.

Como se ha mencionado, el protocolo del estudio exige un control más estrecho del paciente, tanto clínico como de pruebas complementarias, y en el caso de que el coste de estas pruebas sea asumido por el promotor o se externalice su realización, también constituye un coste evitado.

Los costes evitados se han calculado para las distintas patologías y se expondrán en los resultados en los apartados correspondientes. De igual manera, se ha calculado un coste evitado potencial en tratamientos que hace referencia al coste evitado que se ha producido como consecuencia de la aprobación de los tratamientos experimentales de los EC y que actualmente están disponibles para los pacientes, pero que, en el momento del estudio, no podrían constituir un coste evitado dado que esos tratamientos no se habrían administrados en situación de PCH por no estar aprobados.

No se realizaron contrastes estadísticos dado que se trata de un estudio descriptivo de impacto económico.

3.9. Consideraciones éticas y legales

La realización de este proyecto ha necesitado de la consulta de las historias clínicas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de oncología de tumores digestivos, próstata y vejiga. No se ha recogido dentro del CRD, ningún dato de carácter personal que pudiera identificar al paciente. Cada paciente fue identificado con un código dentro del ensayo, ese código se relaciona con el número de historia y es el código que se registró en la base de datos. El listado con el que se relaciona código-número de historia del paciente, solo fue accesible por el investigador principal.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), octubre de 2013]. Los datos de carácter personal fueron tratados de forma confidencial en todo momento, de acuerdo al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) [Reglamento (EU) 2016/679] y lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, su normativa de desarrollo y la normativa en esta materia que la pudiera reemplazar.

Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, que no existe intervención directa sobre los pacientes, que no se espera riesgo alguno para la salud de los mismos, que se garantiza la absoluta confidencialidad de su identidad y que la obtención del consentimiento requiere la adopción de medidas desproporcionadas, consideramos que está justificada la ausencia del consentimiento informado de los participantes en el estudio.

Este proyecto dispone de la autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Anexo D).

4.RESULTADOS

4. Resultados

4.1. Características generales de los ensayos clínicos

En este estudio, se han incluido un total de 27 ensayos clínicos. De estos EC, un total de 10 corresponden a estudios de tumores vejiga y vías urinarias, 8 de ellos a tumores gastrointestinales (6 son de tumores de colon y 2 de tumores gástricos), y los 9 restantes a tumores de próstata.

En función de la fase del ensayo clínico diferenciamos: dentro de los 10 EC de vejiga y vías urinarias, 3 de ellos son de fase II y los 7 restantes fase III. En los estudios gastrointestinales, en tumores de colon, destacamos 2 estudios fase II y 4 estudios fase III, los 2 estudios de tumores gástricos son fase III. Por último, en tumores de próstata, destacamos 2 estudios fase II y 7 estudios fase III. Por tanto, tenemos que de los 27 estudios incluidos 7 son fase II y 20 son fase III.

En relación al resto de características destacables de los ensayos clínicos, observamos que 11 estudios son enmascarados, 10 de ellos son doble ciego y 1 estudio es triple ciego. Dentro de los tumores de próstata vemos 6 estudios enmascarados, en tumores gastrointestinales 4 y finalmente, solo 1 estudio de vejiga o vías urinarias es enmascarado.

Todos los estudios son aleatorizados a excepción de 2 estudios de vejiga y vías urinarias. El uso de placebo como comparador se utiliza en 9 estudios. Siendo el grupo más prevalente de uso de placebos en este trabajo los tumores de próstata con 6 estudios, en tumores digestivos hay 2, y solo 1 en tumores de vejiga.

En relación a la línea de tratamiento, todos los estudios son en indicación de enfermedad avanzada salvo 2 estudios de tumores de vejiga, uno de ellos es en terapia adyuvante y el segundo en terapia neoadyuvante (tablas 9, 10, 11).

Tabla 9. Característica de EC tumores de próstata.

ID	Estrategia terapéutica	Línea de TTR	Promotor	Fase del EC	Controlado	Aleatorizado	Enmascarado	PLACEBO
----	------------------------	--------------	----------	-------------	------------	--------------	-------------	---------

1	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	II	Sí	Sí	No	No
2	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Sí	Sí	No	No
3	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si
4	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si
5	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si
6	Enfermedad avanzada	2º	No Comercial	II	No	Sí	No	No
7	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si
8	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si
9	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Sí	Sí	Doble ciego	Si

Como se ha mencionado, dentro de los EC de tumores de próstata (ver tabla 9), la estrategia terapéutica se centra en líneas para la enfermedad avanzada, 5 EC como primera línea y 4 estudios en segunda línea. Todos tienen promotor comercial, salvo el estudio número 6 y 6 de los estudios son doble ciego.

Tabla 10. Características de EC de tumores de vejiga y vías urinarias.

ID	Estrategia terapéutica	Línea de TTR	Promotor	Fase del EC	Controlado	Aleatorizado	Enmascarado	PLACEBO
1	Neoadyuvancia	1º	Comercial	II	Si	Si	No	No
2	Adyuvancia	1º	Comercial	III	Si	Si	No	No
3	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	No	No
4	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	No	No
5	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Si	Si	No	No
6	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	No	No	No	No
7	Enfermedad avanzada	2º	No Comercial	II	No	No	No	No
8	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Si	Si	Doble ciego	Si
9	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	II	Si	Si	No	No
10	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	No	No

En los EC de tumores de vejiga y vías urinarias (tabla 10), aunque 8 de los estudios va dirigido frente a la enfermedad avanzada, encontramos un estudio en adyuvancia y otro

en neoadyuvancia. En 9 EC el promotor es comercial y solo en uno de los estudios se usan técnicas de enmascaramiento.

Tabla 11. Características EC de tumores gastrointestinales.

ID	Estrategia terapéutica	Línea de tratamiento	Promotor	Fase del EC	Controlado	Aleatorizado	Enmascarado	Placebo
1	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	II	Si	Si	Doble ciego	No
2	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Si	Si	No	No
3	Enfermedad avanzada	2º	No Comercial	II	No	Si	No	No
4	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	No	No
5	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Si	Si	No	No
6	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	Doble ciego	Si
7	Enfermedad avanzada	2º	Comercial	III	Si	Si	Doble ciego	Si
8	Enfermedad avanzada	1º	Comercial	III	Si	Si	Triple ciego	No

De manera similar a lo descrito en el resto de EC, los estudios de tumores gastrointestinales tienen todos promotor comercial excepto uno, y se centran en líneas de tratamiento para enfermedad avanzada (tabla 11). Cuatro estudios son enmascarados.

4.2. Coste en medicamentos en investigación.

En relación a los tratamientos de los estudios revisados, observamos el uso de 21 fármacos experimentales distintos. De ellos, un total de 11 no estaban autorizados en el momento del estudio y 10 medicamentos en investigación ya estaban autorizados, 6 con indicación para otra patología oncológica y los 4 restantes para la misma indicación.

Dentro de los 21 fármacos, encontramos 2 vacunas de administración subcutánea, 1 fármaco de administración subcutánea, 6 fármacos de administración intravenosa y 13 de administración oral. En la tabla siguiente (tabla 12), se observa el código de identificación "ID" que representa al estudio al que pertenece cada fármaco, también encontramos las dosis, las unidades y la frecuencia de administración de los fármacos según los protocolos de los estudios.

Tabla 12. Medicamentos en investigación de los EC.

ID	Principio activo	Vía	Dosis	Unidades	Frec admon/ciclo	Fin de TTR	Duración ciclo (días)
1	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	determinado	28
1	Tremelimumab	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	determinado	28
2	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	determinado	28
3	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	determinado	28
3	Tremelimumab	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	determinado	28
4	Avelumab	Intravenoso	10	mg/Kg	d1/ciclo	progresión	14
5	Afatinib	Oral	40	mg	diaria	progresión	diaria
6	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	progresión	21
7	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	progresión	21
8	Avelumab	Intravenoso	10	mg/Kg	d1/ciclo	determinado	14
9	Vanucizumab	Intravenoso	2000	mg	d1/ciclo	progresión	14
9	Bevacizumab	Intravenoso	5	Mg/Kg	d1/ciclo	progresión	14
10	Napabucasin	Oral	480	mg	diaria	progresión	diaria
11	Lefitolimod	Subcutáneo	120	mg	d1/ciclo	progresión	7
12	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	d1/ciclo	progresión	21
13	Napabucasin	Oral	960	mg	d1/ciclo	progresión	28
14	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	d1/ciclo	progresión	21
15	Regorafenib	Oral	160	mg	d1/d20	progresión	28
15	Regorafenib	Oral	120	mg	d1/d21	progresión	28
15	Regorafenib	Oral	160	mg	d1/d14	progresión	28
16	GX301	Subcutáneo	500	µg	8 dosis	determinado	
16	GX301	Subcutáneo	500	µg	4 dosis	determinado	
16	GX301	Subcutáneo	500	µg	2 dosis	determinado	
17	Ipatasertib	Oral	400	mg	diaria	determinado	diaria
18	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	progresión	21
19	DCVAC/PCa	Subcutáneo	Variable	Células	d1/ciclo	determinado	21
20	Darolutamida	Oral	1200	mg	diaria	progresión	diaria
21	Apalutamida	Oral	240	mg	diaria	progresión	diaria
22	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	progresión	diaria
22	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	determinado	21
23	Niraparib	Oral	200	mg	diaria	progresión	diaria
24	Nintedanib	Oral	400	mg	diaria	progresión	diaria
25	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	d1/ciclo	progresión	21
26	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	progresión	21
27	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	progresión	diaria

Destacamos la presencia de Atezolizumab que se usó en 4 EC distintos, siendo el fármaco más repetido, seguido de Durvalumab y Pembrolizumab que aparecen en 3 EC distintos cada uno. Casi el 32% de los fármacos experimentales se administra un número determinado de ciclos y el restante 68% se administra hasta progresión de la enfermedad.

En relación a los tratamientos según la PCH de las patologías fuera de los EC (tabla 13), debemos recordar que se usaron las guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)(40–43) y las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO)(44–48) para el tratamiento de los tumores correspondientes y se unificaron criterios con la ayuda de los expertos en tumores de vejiga, próstata y tumores gastrointestinales del servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos, quienes nos facilitaron sus guías consensuadas para una mayor claridad (se adjuntan en el anexo B y C). A continuación, se exponen de manera similar a lo presentado para los fármacos experimentales.

Tabla 13. Tratamiento estándar de las patologías fuera de los EC.

ID	Principio activo	Vía	Dosis	Unidades	Frec admon/ciclo	Ciclo (días)
1	Cisplatino	Intravenoso	70	mg/m ²	d1/ciclo	21
1	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
1	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
2	BCG, Live, Tice Strain	Intravesical inducción	1	instilación	d1/ciclo	7
2	BCG, Live, Tice Strain	Intravesical mantenimiento	1	instilación	d1, 8 y 15/ciclo	21
3	Cisplatino	Intravenoso	70	mg/m ²	d1/ciclo	21
3	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
3	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
4	Mejores cuidado paliativos					
5	Vinflunina	Intravenoso	320	Mg/m ²	D1/ciclo	21
6	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
6	Carboplatino	Intravenoso	400	mg/m ²	d1/ciclo	21
7	Gemcitabina	Intravenoso	1000	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
7	Oxaliplatino	Intravenoso	120	mg/m ²	d1/ciclo	21
8	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m ²	d1 y 8 /ciclo	21
8	Carboplatino	Intravenoso	400	mg/m ²	d1/ciclo	21
9	Oxaliplatino	Intravenoso	85	mg/m ²	d1/ciclo	14
9	Ácido folínico	Intravenoso	400	mg/m ²	d1/ciclo	14
9	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m ²	d1/ciclo	14
10	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m ²	d1/ciclo	14
10	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m ²	d1/ciclo	14
10	Ácido folínico	Intravenoso	400	mg/m ²	d1/ciclo	14
10	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14
11	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m ²	d1/ciclo	14
11	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m ²	d1/ciclo	14
11	Ácido folínico	Intravenoso	400	mg/m ²	d1/ciclo	14
11	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14

12	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m2	d1/ciclo	14
12	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m2	d1/ciclo	14
12	Ácido folínico	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	14
12	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14
13	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m2	d1, 8 y 15/ciclo	28
13	Ramucirumab	Intravenoso	8	mg/Kg	d1 y 15/ciclo	28
14	Cisplatino	Intravenoso	80	mg/m2	d1/ciclo	21
14	Fluorouracilo	Intravenoso	800	mg/m2	d1/ciclo	21
14	Capecitabina	Oral	2000	mg/m2	d1/d14	21
15	Regorafenib	Oral	160	mg	d1/d21	28
16	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
16	Prednisolona	Oral	5	mg	diaria	diaria
16	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
17	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
17	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
18	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
19	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
19	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
20	Docetaxel	Intravenoso	75	Mg/m2	D1/ciclo	21
20	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
21	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
21	Docetaxel	Intravenosa	75	mg/m2	D1/ciclo	21
22	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
22	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
22	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
23	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
23	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
24	Mejores cuidados paliativos					
25	Paclitaxel	Intravenoso	175	mg/m2	d1/ciclo	21
26	Paclitaxel	Intravenoso	175	mg/m2	d1/ciclo	21
26	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
27	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
27	Docetaxel	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	21
27	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria

El total de pacientes revisados es de 187: 25 de ellos continuaban en estudio a fecha del 31 de diciembre de 2020. Cuatro pacientes no llegaron a realizar “screening” y 2 pacientes no ha sido posible encontrar su historia clínica.

Esto da como resultado, que dispongamos actualmente de datos de 181 pacientes, una media de 6,70 pacientes por estudio y una mediana de 6. Tenemos una media de 370 días

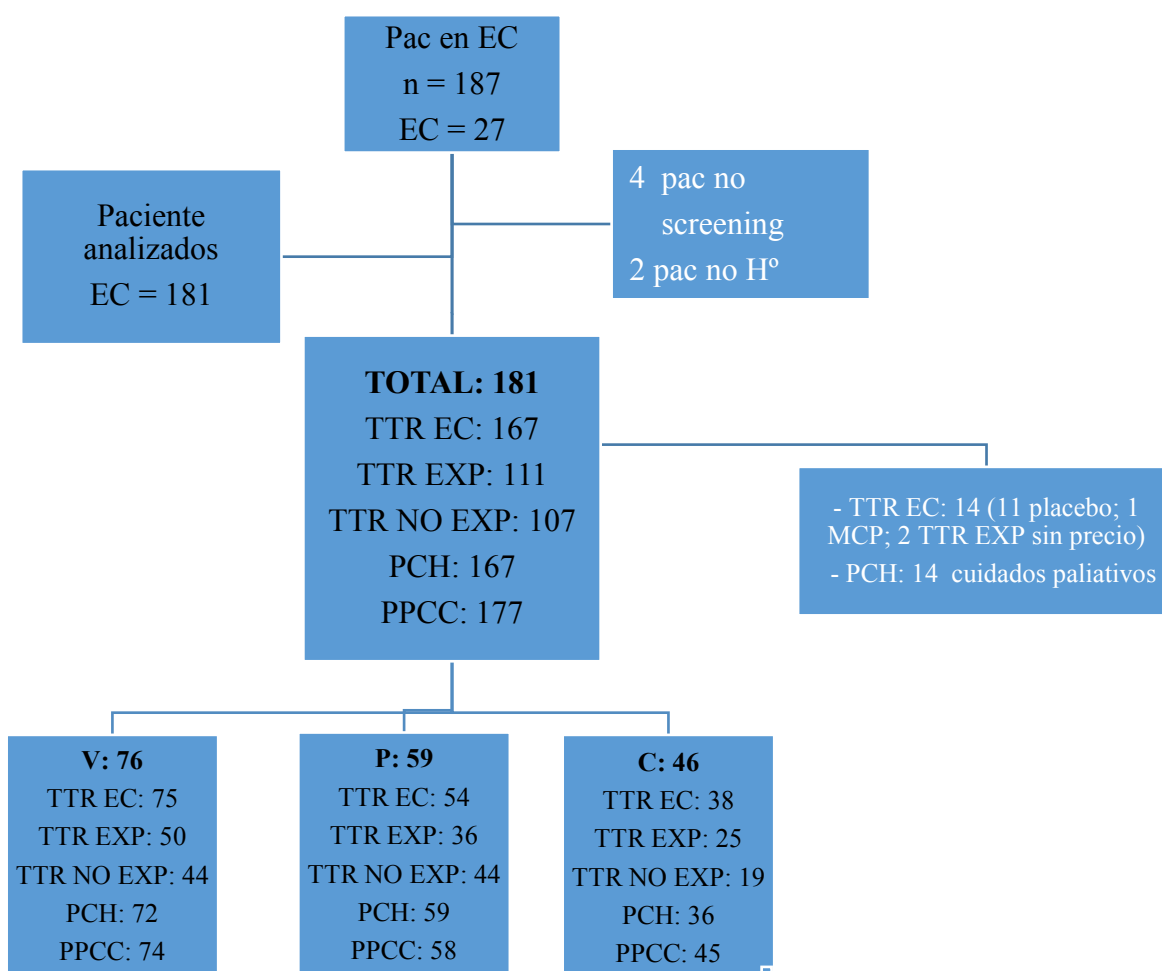
de duración de tratamiento en el estudio por paciente, una mediana de 175 días y un periodo total de 66.976 días de tratamiento (ver tabla 14).

Tabla 14. Pacientes y tratamientos por estudio.

	Total	Media	Mediana
Pacientes	181	6,70	6
Ciclos de TTR (118 pacientes)	1.687	14,30	9
Días de TTR (181 pacientes)	66.976	370,03	175

TTR: tratamiento.

Ilustración 8. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio



EC: ensayos clínicos; H°: historia clínica; PPCC: pruebas complementarias; TTR: tratamiento; EXP: experimental; PCH: práctica clínica habitual; V: vejiga; P: próstata; C: gastrointestinal; MCP: mejores cuidados paliativos.

En la ilustración (ilustración 8), presentamos un diagrama de flujo de los pacientes. De los 181 pacientes, 167 recibieron algún tratamiento (experimental o no experimental) que

actualmente se encuentra aprobado y comercializado. De los 14 pacientes no incluidos para el análisis de costes de tratamiento, 11 solo recibieron placebo, 1 paciente fue asignado a una rama de tratamiento no experimental cuyo tratamiento eran los mejores cuidados paliativos, al ser un estadio terminal sin opciones terapéuticas este paciente no se incluye en el análisis de costes. Y finalmente 2 pacientes fueron asignados a una rama de tratamiento experimental cuyo fármaco no se encuentra aprobado y no recibieron ninguna medicación no experimental.

Los pacientes que recibieron tratamiento experimental fueron 111 y 107 pacientes recibieron tratamiento no experimental. Para los costes según la PCH se incluyeron solo 167 pacientes, dado que los 14 restantes no poseían alternativa terapéutica fuera del EC. Finalmente para el cálculo de los costes asociados a pruebas complementarias tenemos un total de 177 pacientes (4 pacientes presentan una historia clínica parcialmente completa y solo se han podido obtener el número de ciclos de tratamiento que han recibido gracias a la reconstrucción de la historia clínica con su médico responsable y la unidad de oncología que registra los ciclos de tratamiento de todos los pacientes. Sin embargo, la contabilización de las pruebas diagnósticas no ha sido posible).

De igual manera, en el diagrama de flujo, se observa cómo se dividen estas cifras en función de las áreas terapéuticas: V= vejiga y vías urinarias; P= próstata; C: tumores gastrointestinales. Siguiendo las categorías de: pacientes tratados en EC; pacientes en tratamiento experimental; pacientes en tratamiento no experimental; pacientes tratados según la PCH y costes asociados a pruebas complementarias.

En la siguiente tabla (tabla 15) tenemos los precios de todos los medicamentos usados en los distintos EC, tanto de medicamentos experimentales como de no experimentales. Observamos que disponemos de un total de 29 fármacos distintos, en un primer momento podría parecer que son muy pocos teniendo en cuenta que se han utilizado en los EC hasta un total de 22 fármacos experimentales, pero debemos recordar que tenemos 6 medicamentos que aun, en noviembre del año 2021 no disponen de precio de mercado, ni se encuentran autorizados (ver tabla 16).

Tabla 15. Listado de precios de medicamentos según PLV.

ID	Fármaco	Precio (Euros)	Dosis	Unidad
----	---------	----------------	-------	--------

1	Abiraterona	3.400	250mg	120 cc
2	Avelumab	913,46	20mg/ml	10 ml
3	Atezolizumab	4.488,75	1.200mg	1 vial
4	Afatinib	1.909,02	20-40mg	28 cc
5	BCG tice strain	255,81	2-8 x 10	3 viales
6	Bevacizumab	1.272,89	25mg/ml	16 ml
7	Apalutamida	3.173,33	60mg	112 cc
8	Darolutamida	3.173,33	300mg	112 cc
9	Capecitabina	344,04	500mg	120 cc
10	Carboplatino	68,76	10mg/ml	45 ml
11	Cetuximab	192,3	5mg/ml	20 ml
12	Cisplatino	22,3	1mg/ml	100 ml
13	Durvalumab	2.700	50mg/ml	10 ml
14	Docetaxel	351,76	10mg/ml	16 ml
15	Enzalutamida	3.173,33	40mg	112 cc
16	Fluoruracilo	10,37	50mg/ml	100 ml
17	Ácido fólinico	18,96	350mg	1 vial
18	Gemcitabina	43,7	1.000mg	1 vial
19	Irinotecan	21,55	20mg/ml	5ml
20	Nintedanib	2.403,85	100-150mg	60 cc
21	Niraparib	7.470	100mg	84 cc
22	Oxalipalato	63,58	5mg/ml	10 ml
23	Paclitaxel	392,7	6ml/ml	50ml
24	Pembrolizumab	3.566	25mg/ml	4 ml
25	Prednisolona	13,89	3mg/ml	125 ml
26	Prednisona	1,6	10mg	30 cc
27	Ramucirumab	597	8mg/kg	10 ml
28	Regorafenib	3.200	40mg	84 cc
29	Vinflunina	850	25mg/ml	10 ml

Como se observa, el rango de precio varía enormemente desde el fármaco más barato con un precio de 1,6 € por 30 comprimidos que corresponde a la Prednisona de 10mg, hasta el más caro que corresponde a Niraparib con un precio de 7.470€ 84 comprimidos para una duración 1 mes de tratamiento. Seguido de Atezolizumab con un precio de 4.488,75 euros por vial (un vial sirve para realizar un solo ciclo de tratamiento y este se administra cada 21 días), y por Pembrolizumab con un precio de 3.566 € por vial (cada vial sirve para un ciclo de tratamiento).

También destacamos los siguientes fármacos experimentales: Afatinib con un coste de 1.909,02€ por mes de tratamiento oral, los fármacos anti-androgénicos como Apalutamida, Darolutamida y Enzalutamida con un coste de 3.173,33 € por una caja de

112 o 120 comprimidos con duración para 1 mes, igualmente, el Acetato de Abiraterona posee un precio de 3.400 € por mes de tratamiento.

Al contrario, ocurre con las terapias convencionales que son mucho más baratas, destacamos: Capecitabina 344,04€ por 120 comprimidos de 500mg que sirve para realizar tratamiento durante 1 mes. Carboplatino 68,76€ por vial que sirve para un ciclo de 21 días, Gemcitabina con un coste de 43,7€ por vial o Fluorouracilo 10,37€ por vial.

Tabla 16. Listado de medicamentos en Investigación sin precio de mercado.

ID	Fármaco
1	Napabucasin
2	Vacuna Gx301
3	Ipatasertib
4	Lefitolimod
5	Vanucizumab
6	DCVAC/PCa
7	Tremelimumab

En la tabla anterior (tabla 16), encontramos los fármacos que aún no han sido aprobados para ninguna indicación (consultados en Bifimed, 16 de mayo de 2022 (58)), y que por tanto, no poseen un precio de venta. Destacamos entre los tumores de próstata: la Vacuna GX301, que está formada por cuatro péptidos de telomerasa transcriptasa inversa humana y se usó como tratamiento de inmunoterapia en un ensayo clínico contra el cáncer de próstata resistente a la castración. Al igual que DCVAC/PCa que es una inmunoterapia celular autóloga preparada a partir de células mononucleares de sangre periférica de forma que se obtienen células dendríticas y estas células se exponen a células tumorales, constituye el tratamiento de un ensayo clínico en cáncer de próstata resistente a la castración. Por último, Ipatasertib, usado en tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no ha sido tratado previamente, consiste en un anticuerpo que se dirige y bloquea la vía de señalización PI3K/AKT, lo cual disminuye la resistencia del tumor a los fármacos antiandrogénicos, pilar fundamental del tratamiento en este tipo de tumores.

En el tratamiento del cáncer de vejiga y vías urinarias encontramos Tremelimumab, un fármaco usado como terapia neoadyuvante y que consiste en un anticuerpo monoclonal humano IgG2 dirigido contra el receptor de superficie celular CTLA-4 que es el

encargado de inhibir la activación de linfocitos T, de esta forma, se aumentaría la respuesta inmunitaria.

Por último, en relación al tratamiento de tumores gastrointestinales encontramos 3 fármacos que aún no han sido aprobados. En primer fármaco es Napabucasin, una molécula dirigida contra células madres cancerosas (CSC), induciendo su muerte celular e inhibe la vía de señalización STAT3, fundamental en la supervivencia de células cancerosas, usado en 2 EC de uno de tratamiento de cáncer gástrico metastásico y otro de cáncer colorrectal metastásico. El fármaco Vanucizumab, es un anticuerpo monoclonal bioespecífico dirigido contra VEGF-A y Ang-2, dos moléculas que al inhibirse evitan el crecimiento tumoral de metástasis hepáticas, se usó en el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico. Finalmente, Lefitolimod es una molécula inmunomoduladora que activa respuesta inmunitaria a través de su unión al receptor tipo Toll 9 (TLR9), usado igualmente en un ensayo clínico para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico.

Por tanto, de los 27 EC hay un total de 7 fármacos experimentales involucrados en 8 estudios, cuyo coste es 0, debido a que no presentan precio de mercado ni están autorizados. A continuación, se describen los detalles de administración (dosis y nº de ciclos) de los distintos fármacos experimentales que acabamos de describir:

1. Napabucasin: se administraron 93 días de tratamiento oral con una dosis diaria de 960mg, en total 89.280mg.
2. Vanucizumab: se administraron 48 ciclos de tratamiento, 2000mg por ciclo, en total 96.000mg.
3. Vacuna de células dendríticas: se administraron 24 dosis.
4. Tremelimumab: se administraron 66 ciclos con una dosis de 75mg por ciclo, en total 4.950mg.
5. Vacuna GX-301: se administraron 20 dosis de 500 microgramos.

6. Napabucasin: se administraron 269 días de tratamiento con 480mg por día, en total 129.120mg.
7. Ipatasertib: se administraron 1974 días de tratamiento con una dosis de 400mg al día, en total 789.600mg.

8. Lefitolimod: se administraron 19 ciclos de Lefitolimod, con una dosis total de 2280mg de fármaco (120mg por ciclo), y no se administraron otros tratamientos a los pacientes.

Tabla 17. Uso de placebo en EC

ID	DURACION DEL TRATAMIENTO
1	2 Ciclos
2	61 Ciclos
3	93 Días
4	306 Días
5	245 Días
6	1317 Días
7	1153 Días
8	1975 Días
9	1438 Días
Total	63 Ciclos y 6.527 días

De la misma manera, destacamos el uso de placebo en 9 estudios, cuyo coste no se ha calculado, pero sí que hemos calculado el número de días de tratamiento y el número de ciclos de forma que presentamos a continuación la cantidad total de placebo usado por los diferentes estudios (tabla 17). En total tenemos un uso de placebo que corresponde a 63 ciclos de tratamiento y a 6.527 días.

4.2.1. Coste en medicamentos en EC de tumores de vejiga y vías urinarias.

En los ensayos clínicos de tumores de vejiga y vías urinarias destacamos los siguientes 6 fármacos experimentales distintos, que se utilizan en 10 EC (tabla 18). De estos fármacos experimentales destaca: Atezolizumab por su alto precio de 4.488,75€ por vial y Pembrolizumab con un precio de 3.566 € por vial. Recordamos que Tremelimumab no se encuentra aprobado.

Tabla 18. Fármacos experimentales en EC de vejiga y vías urinarias.

ID	Principio activo	Vía administración	Dosis	Unidades	Frecuencia de admon/ciclo	Definición de fin de tratamiento	Duración ciclo (días)
1	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	3 ciclos	28

1	Tremelimumab	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	3 ciclos	28
2	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	13 ciclos	28
3	Durvalumab	Intravenoso	1500	mg	d1/ciclo	13 ciclos	28
3	Tremelimumab	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	4 ciclos	28
4	Avelumab	Intravenoso	10	mg/Kg	d1/ciclo	Hasta progresión	14
5	Afatinib	Oral	40	mg	diaria	Hasta progresión	diaria
6	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	Hasta progresión	21
7	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	Hasta progresión	21
8	Avelumab	Intravenoso	10	mg/Kg	d1/ciclo	Hasta progresión	14
9	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	d1/ciclo	Hasta progresión	21
10	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	d1/ciclo	Hasta progresión	21

Entre los medicamentos de la PCH (tabla 19), encontramos las quimioterapias convencionales que mencionamos previamente y destacamos la inmunoterapia intravesical con bacilo de Calmette-Guérin con un precio de 255,81 € por instilación. Asimismo, se presenta un estudio, el ID número 4, que se realizó en una línea terminal y que su tratamiento fuera de EC, según la PCH eran los cuidados paliativos.

Tabla 19. Tratamiento estándar según la PCH vejiga.

ID	Principio activo	Via	Dosis	Unidad	Frecuencia administración (día/ciclo)	Duración ciclo (días)
1	Cisplatino	Intravenoso	70	mg/m2	d1/ciclo	21
1	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
1	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
2	BCG,	Intravesical	1	Otra	d1/ciclo	7
2	BCG,	Intravesical	1	Otra	d1, 8 y 15/ciclo	21
3	Cisplatino	Intravenoso	70	mg/m2	d1/ciclo	21
3	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
3	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
4	Mejores cuidado paliativos					
5	Vinflunina	Intravenoso	320	Mg/m2	d1/ciclo	21
6	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
6	Carboplatino	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	21
7	Gemcitabina	Intravenoso	1000	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
7	Oxaliplatino	Intravenoso	120	mg/m2	d1/ciclo	21
8	Gemcitabina	Intravenoso	800	mg/m2	d1 y 8 /ciclo	21
8	Carboplatino	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	21
9	Paclitaxel	Intravenoso	175	mg/m2	d1/ciclo	21
10	Paclitaxel	Intravenoso	175	mg/m2	d1/ciclo	21
10	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21

En la tabla 20, se ofrecen los costes por paciente para los EC de tumores de vejiga y vías urinarias.

Tabla 20. Costes por paciente en EC de tumores de vejiga y vías urinarias

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)
1 (4)	37.696	121.244	9.846	15.754
2 (9)	63.447	105.935	10.339	30.414
3 (7)	100.937	140.940	929	874
4 (4)	28.774	28.774	0	0
5 (3)	8.500	8.500	0	11.784
6 (17)	66.300	74.513	1.176	4.619
7 (5)	42.194	42.194	0	3.651
8 (6)	7.472	12.788	1.293	1.116
9 (14)	61.688	81.810	3.252	3.910
10 (7)	398	0	398	398
Media/Pac	50.527	73.051	3.112	7.489

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

La ID, identifica los estudios con números consecutivos, y entre paréntesis, se presenta el nº de pacientes incluidos en ese EC. El coste de tratamiento del EC/Pac, representa el coste medio en euros por paciente, de todos los tratamientos administrados durante el estudio (tratamientos experimentales y no experimentales).

El número de pacientes dentro de los EC vejiga y vías urinarias oscila entre 3 y 17, siendo el número total de 76. El coste medio de tratamiento en EC por paciente más alto es para el estudio ID = 3, 100.937 €, y el más bajo para el estudio ID= 10, 398€. Los estudios 6 y 2 también presentan un alto coste medio en EC por paciente, siendo el 6, el que mayor número de pacientes presenta y cuyo fármaco experimental es Atezolizumab. La media total en todos los EC por paciente es de 50.527€.

Si observamos el coste medio de tratamiento experimental por paciente, destaca el elevado coste de los ID: 1,2,3. En estos estudios los fármacos experimentales fueron Pembrolizumab, Atezolizumab y Durvalumab, respectivamente. El coste más bajo se observa en el estudio ID = 5, probablemente debido al escaso tiempo de supervivencia de los pacientes en el estudio (se trata de un estudio en 2º línea o sucesivas en estadios muy avanzados).

En el coste medio del tratamiento no experimental por paciente, es en muchos casos inferior a los 2.000€. Destaca el alto coste del estudio ID= 2, que se debe al elevado precio que posee la Vinflunina.

Entre las particularidades de los estudios, destacamos: ID = 10, el coste medio por paciente del tratamiento en el ensayo, el coste medio por paciente de tratamiento no experimental y el coste medio por paciente según la PCH es el mismo. Esto se debe a que todos los pacientes fueron asignados a la rama de tratamiento no experimental, que incluye el tratamiento de la PCH.

El estudio número 4, no posee coste medio de tratamiento según la PCH dado que este se realiza con los mejores cuidados paliativos. El estudio número 5, presenta un coste medio por paciente en tratamiento no experimental de 0, que se debe a que los 3 pacientes se asignaron al tratamiento experimental. Además, el coste medio por paciente en el EC es menor que el coste según la PCH, esto se debe a la diferencia de precio entre Afatinib (tratamiento experimental) y Vinflunina (tratamiento habitual).

En resumen: el coste medio por paciente dentro de los EC de vejiga y vías urinarias es de 50.526,95€, con gran variabilidad dentro de los distintos EC debido a los posibles pacientes con largo periodo de supervivencia en el estudio y en otros por la falta de datos económicos de los tratamientos experimentales. El coste medio por paciente en los tratamientos experimentales es de 73.051€ (no se tiene en cuenta los pacientes con tratamientos experimental sin precio), y el coste de tratamiento no experimental es de 3.112€ por paciente. Se observa una gran diferencia del coste medio de tratamiento por paciente en los EC respecto al coste medio por paciente según la PCH, que es 7 veces menor, en concreto por paciente se sitúa en los 7.489,11€.

En la tabla 21 se representa el coste de los tratamientos de los EC de vejiga y vías urinarias, así como el coste de los tratamientos de la PCH y el coste de los tratamientos aprobados asumidos por el promotor. El coste total de los tratamientos (experimental y no experimental) de todos los EC de tumores de vejiga y vías urinarias, asciende a 3.789.521€ que representa el 45% del gasto total en medicamentos en los 27 EC incluidos, con una media de coste por estudio de 378.952€, una mediana de 180.877€.

Tabla 21. Coste de los tratamientos en EC vejiga y vías urinarias.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por el promotor(€)
1 (4)	150.783	121.244	29.539	63.017	0
2 (9)	571.027	529.673	41.355	273.730	0
3 (7)	706.558	704.700	1.858	6.117	0
4 (4)	86.322	86.322	0	0	0
5 (3)	25.499	25.499	0	35.353	0
6 (17)	1.127.107	1.117.699	9.409	78.519	0
7 (5)	210.971	210.971	0	18.253	0
8 (6)	44.833	38.365	6.467	6.698	0
9 (14)	863.634	818.100	45.534	54.743	0
10 (7)	2.787	0	2.787	2.787	0
TOTAL (76)	3.789.521	3.652.573	136.948	539.216	0
MEDIA	378.952	365.257	13.695	53.922	
MEDIANA	180.877	166.108	4.627	26.803	
MED/PAC	50.527	73.051	3.112	7.489	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

El estudio que más ha contribuido a este coste total de tratamientos en los EC, es el número 6 con 1.127.107€, seguido del número 9 con 863.634€ y el número 3 con 706.558€. Los tratamientos de estos ensayos corresponden a Atezolizumab más quimioterapia convencional, Durvalumab más inmunoterapia convencional con Bacilo Calmette-Guérin y Durvalumab más quimioterapia convencional respectivamente.

Como se observa en el coste de los tratamientos experimentales, la mayor parte del coste se debe al fármaco experimental, por ejemplo, en el estudio número 6, del total de 1.127.107€ del coste del EC, 1.117.699€ se debe a los ciclos de Atezolizumab (tratamiento experimental), e igualmente ocurre con el resto de estudios a excepción del EC número 10, donde todo el coste del estudio se debe a la terapia convencional. Esto es debido a que todos los pacientes del estudio se asignaron al tratamiento no experimental, como ya se ha mencionado.

Otro dato importante a destacar es que, en estos EC, el promotor solo financiaba los fármacos que eran designados tratamientos experimentales y no financió los tratamientos no experimentales, por lo que el coste del tratamiento de la PCH financiado por el

promotor es 0. Los beneficios en términos de coste evitado en estos EC se deben a la participación del paciente en el estudio, que trae como consecuencia que sea tratado con medicación experimental y por tanto, el sistema deja de costear el tratamiento de la PCH (estos resultados se describen en el apartado 4.5.1).

El coste del tratamiento no experimental dentro del EC a lo largo de los 10 estudios fue de 136.948€, siendo el de mayor coste el estudio 9 y 2 con un coste de 45.534 y 41.355 euros respectivamente. Se observa que el coste del tratamiento no experimental del estudio 10, como hemos mencionado, es el mismo que el coste del tratamiento del EC e igualmente al coste de tratar a esos pacientes según la PCH, dado que todos los pacientes se asignaron al brazo de tratamiento con terapia estándar.

Asimismo, destaca que el coste del tratamiento no experimental en 3 estudios fue de 0, el número 4, se debe a que el tratamiento no experimental era los mejores cuidados paliativos, el estudio número 5 es un estudio abierto aleatorizado 2:1 que incluyó a 3 pacientes y todos recibieron la rama experimental con Afatinib, y el estudio 7 solo tenía el brazo de tratamiento experimental.

Resulta curioso que el coste del tratamiento según la PCH en el estudio 5, es mayor que el coste del tratamiento en el EC, esto es debido a que Afatinib tiene un precio de 1.909,02€ por mes de tratamiento, y según la PCH para este caso, el tratamiento se realiza con Vinflunina cuyo coste es de 850€ por vial de 250mg. Como Vinflunina se administra a una dosis de 320mg/m², para un paciente modelo de 170cm altura y 70kg de peso (lo que representa una superficie corporal de 1,81m²), supone un coste por ciclo de 1.969,28€. Esta pequeña diferencia entre ambos fármacos, se ve aumentada debido a que Vinflunina se administra cada 21 días y el precio de Afatinib es mensual.

Finalmente, el coste de tratar todos estos pacientes según la PCH, es de 539.216€ con una media por estudio de 53.922€ y una mediana de 26.803€. Destacando la contribución a este total del ensayo número 2, que representa el 50,7% del coste; seguido del estudio número 6, que representa el 14,6%. Esto es debido a que el estudio número 2 es un EC que compara Atezolizumab con Vinflunina, y como hemos visto, la Vinflunina es de alto coste (en total se recibieron 139 ciclos de tratamiento en el estudio). En el estudio número 6 el tratamiento no experimental es Gemcitabina y Carboplatino, y a pesar de su menor coste, se realizaron 331 ciclos de tratamiento.

4.2.2. Coste en medicamentos en EC de tumores de próstata.

En los EC de próstata (ver tabla 22), se utilizaron los siguientes 11 fármacos experimentales en 9 EC. De estos fármacos experimentales destaca: Niraparib con un coste de 7.470€ por mes de tratamiento y Atezolizumab por su alto precio de 4.488,75€ por vial.

Además, hay 3 productos de investigación que no poseen precio de mercado, Ipatasertib, y las inmunoterapias con GX301 y con DCVAC/PCa. Destaca igualmente la presencia de 8 medicamentos de administración oral, como sabemos, la piedra angular y base del tratamiento del cáncer de próstata es la terapia antiandrogénica, y ésta es de administración oral.

Tabla 22. Medicamentos en investigación EC próstata.

ID	MI autorizado	Principio activo	Vía administración	Dosis	Unidades dosis	Definición de fin de tratamiento	Duración ciclo (días)
1	No	GX301	Subcutáneo	500	µg	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo	8 administraciones
1	No	GX301	Subcutáneo	500	µg	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo	4 administraciones
1	No	GX301	Subcutáneo	500	µg	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo	2 administraciones
2	No	Ipatasertib	Oral	400	mg	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo	diaria
3	Si	Atezolizumab	Intravenoso	1200	mg	Hasta progresión	d1/21
4	No	DCVAC/PCa	Subcutáneo	Variable	Células	15 ciclos	d1/21
5	No	Darolutamida	Oral	1200	mg	Hasta progresión	diaria
6	No	Apalutamida	Oral	240	mg	Hasta progresión	diaria
7	Si	Abiraterona	Oral	1000	mg	Hasta progresión	diaria
7	Si	Prednisona	Oral	10	mg	Hasta progresión	diaria
7	Si	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m ²	10 ciclos	d1/21
8	Si	Niraparib	Oral	200	mg	Hasta progresión	diaria
9	Si	Enzalutamida	Oral	160	mg	Hasta progresión	diaria

Entre los medicamentos de la PCH encontramos (ver tabla 23), las terapias orales antiandrogénicas más clásicas como Acetato de Abiraterona más Prednisona y Enzalutamida. Entre las quimioterapias convencionales el Docetaxel.

Como se observa, el tratamiento no experimental en los ensayos de próstata es casi siempre el mismo. Esto se debe a que todos los EC se hacían en enfermedad avanzada en 1º o 2º línea.

Tabla 23. Tratamiento estándar fuera de EC próstata.

ID	Principio activo	Vía	Dosis	Unidades	Frec de admon/ciclo	Duración ciclo (días)
1	Abirateronea	Oral	1000	mg	diaria	diaria
1	Prednisolona	Oral	5	mg	diaria	diaria
1	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
2	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
2	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
3	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
4	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
4	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
5	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
5	Docetaxel	Intravenoso	75	Mg/m2	D1/ciclo	21
6	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
6	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
7	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
7	Docetaxel	Intravenoso	75	mg/m2	d1/ciclo	21
7	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
8	Abiraterona	Oral	1000	mg	diaria	diaria
8	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria
9	Enzalutamida	Oral	160	mg	diaria	diaria
9	Docetaxel	Intravenoso	75	mg	d1/ciclo	21
9	Prednisona	Oral	10	mg	diaria	diaria

En los EC de próstata el número de pacientes oscila entre 2 y 14, siendo el total de 59 (ver tabla 24). El coste de tratamiento por paciente en EC, es más alto en el estudio 2 y 3, 97.914€ y 95.701€ respectivamente. En estos estudios los tratamientos experimentales eran Abiraterona y Enzalutamida, ambos con elevados precios por mes de tratamiento (3.400€ Abiraterona y 3.173€ Enzalutamida). El coste medio de tratamiento en EC por paciente es de 66.896€.

Tabla 24. Costes por paciente en EC de tumores de próstata

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)
1 (6)	65.337	65.337	0	8.224
2 (14)	97.914	96.010	2.666	91.284
3 (8)	95.701	94.208	1.493	77.057
4 (4)	2.701	0	2.701	2.701
5 (10)	46.531	46.531	0	6.151
6 (4)	21.082	0	21.082	21.082
7 (4)	60.922	63.591	29.127	29.127
8 (7)	64.420	0	64.420	64.420
9 (2)	49.567	43.575	27.780	27.780
Media	66.896	79.323	17.199	46.160

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

En el coste medio por paciente del tratamiento experimental, encontramos al estudio 2 con una media de 96.010€, seguido del estudio 3 con una media de 94.208€. Los estudios 4, 6 y 8, no poseen precio de coste del tratamiento experimental ya que son los estudios de los fármacos que no se encuentran aprobados (GX301, Ipatasertib y DCVAC/PCa).

El coste medio por paciente de tratamiento no experimental, presenta mayor coste en el estudio 8, el cual es muy superior al resto de estudios, 64.420€ por paciente, seguido de los estudios 7 y 9 con un coste medio por paciente de tratamiento no experimental de 29.127 € y 27.780€. En el estudio 8 el tratamiento no experimental era Abiraterona y los pacientes fueron tratados durante una media de 497 días, lo cual explica el alto coste. En los estudios 1 y 5 el coste del tratamiento no experimental es de 0, dado que en ambos estudios solo existía la rama de tratamiento experimental.

Por último, el coste medio por paciente del tratamiento en la PCH, alcanza su valor más alto en los estudios 2 y 3, que es muy similar al coste medio por paciente del EC dado que estos estudios tenían una primera fase donde el tratamiento experimental y el tratamiento de la PCH eran el mismo, y tras la progresión de los pacientes, comenzaba la fase dos del ensayo donde el tratamiento experimental y la PCH ya no eran iguales.

Como dato llamativo, se observa que el estudio 4, 6 y 8, todos los costes medios por paciente son iguales, similar a lo encontrado en algún estudio de vejiga y vías urinarias,

donde el tratamiento experimental no posee precio y todos los pacientes reciben el tratamiento no experimental que es el mismo que el de la PCH.

En resumen: el coste medio por paciente dentro de los EC de próstata es de 66.896€, con gran variabilidad dentro de los distintos EC debido a los posibles pacientes con largo periodo de supervivencia en el estudio y en otros por la falta de datos económicos de los tratamientos experimental. El coste medio por paciente en los tratamientos experimentales es de 79.323€ y el coste medio por paciente del tratamiento no experimental es de 17.199€. El coste medio por paciente según la PCH es casi un 33% menor, respecto al coste medio en los EC, en concreto por paciente se sitúa en los 46.160€.

Tabla 25. Coste de tratamiento EC próstata.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por el promotor(€)
1 (6)	261.346	261.346	0	49.343	0
2 (14)	1.370.794	1.344.133	26.661	1.277.974	1.251.313
3 (8)	765.606	753.666	11.941	616.460	604.519
4 (4)	10.802	0	10.802	10.802	0
5 (10)	325.720	325.720	0	61.511	0
6 (4)	84.330	0	84.330	84.330	0
7 (4)	243.688	127.181	116.507	116.507	0
8 (7)	450.939	0	450.939	450.939	0
9 (2)	99.134	43.575	55.559	55.559	0
TOTAL (59)	3.612.360	2.855.622	756.738	2.723.425	1.855.833
MEDIA	401.373	317.291	84.082	302.603	
MEDIANA	261.346	127.181	26.661	84.330	
MED/PAC	66.896	79.323	17.199	46.160	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

En el coste de los EC de próstata (tabla 25), el total de coste de los tratamientos administrados (experimentales y no experimentales), es de 3.612.360€ (43% del total de gasto en medicamentos de los 27 EC), con una media de 401.373€ por estudio y una mediana de 261.346€. El estudio que más ha contribuido a este coste es el número 2 con 1.370.794€, seguido del número 3 con 765.606€ y el número 8 con 450.939€. En estos

estudios los tratamientos experimentales fueron Acetato de Abiraterona, Enzalutamida e Ipatasertib más terapia antiandrogénica con Acetato de Abiraterona, respectivamente.

Como se observa en el coste de tratamiento experimental, origina la mayor parte del coste de los tratamientos, por ejemplo, en el estudio número 2, del total de 1.370.794€, se debe al tratamiento con Acetato de Abiraterona 1.344.133€. En el estudio 3, del total de 765.606€, se deben a Enzalutamida 753.666€, e igualmente ocurre con el resto de estudios.

En el coste de los tratamientos aprobados para la indicación de la patología del estudio (tratamientos de la PCH) asumidos por el promotor, observamos un coste total de 1.855.833€ correspondiente a los EC 2 y 3 en los que el promotor financió los tratamientos con Abiraterona y Enzalutamida. Por tanto, en los EC de tumores próstata, se produce un coste evitado debido a la participación de pacientes en EC por ser tratados con medicación experimental en lugar de los tratamientos de la PCH (estos resultados se describen en el apartado 4.5.2), y también se produce un coste evitado por la financiación del promotor del tratamiento que se usaban en la PCH y que habrían recibido los pacientes si no hubiesen participado en los estudios. De manera que si todos los pacientes del EC hubiesen sido tratados según la PCH el coste habría sido de 2.723.425€ de los cuales 1.855.833€ han sido asumidos por el promotor.

En el coste de los tratamientos no experimentales, describimos un total, en los 9 estudios de 756.738€, siendo los de mayor valor los estudios 7 y 8 con un coste de 116.506,54 y 450.939 euros respectivamente. Se observa que en el estudio 8, el coste de los tratamientos no experimentales, es similar al coste total del estudio e igualmente al coste de tratar a esos pacientes según la PCH, ya que como hemos mencionado se trata de un estudio donde a la terapia estándar se le suma Ipatasertib y como este fármaco no tiene precio, todos los costes son iguales.

Asimismo, destaca que el coste en dos estudios fue de 0, el primero el número 1, se debe a que es un estudio de un solo brazo con un fármaco experimental, Apalutamida. El segundo estudio con coste 0 es el número 5, y es un caso similar al anterior, es un estudio de un solo brazo en enfermedad avanzada con Darolutamida, de forma que todo el coste se atribuye al fármaco experimental.

Finalmente, el coste de tratar todos estos pacientes según la PCH es de 2.723.425€ con una media por estudio de 302.602,74€ y una mediana de 84.330€, destacando la contribución a este total del ensayo número 2 que representa el 46,9% del gasto, seguido del estudio número 3 que representa el 22,6% y el 8 que representa el 16,6%. Debido a que el estudio número 2 era un estudio que se administraba la terapia estándar hasta la progresión y tras la progresión se aleatorizaba a recibir o no 10 ciclos de tratamiento estándar más terapia antiandrogénica (parte experimental), de forma que el coste como se observa es muy similar el de la terapia según la PCH respecto al del total del estudio. En el estudio número 3 ocurre exactamente lo mismo, salvo que esta vez el fármaco es antiandrogénico es Enzalutamida en lugar de Abiraterona.

4.2.3. Coste en medicamentos en EC de tumores gastrointestinales.

En los EC de tumores gastrointestinales destacamos los siguientes 8 fármacos experimentales distintos que se utilizan en 8 EC (tabla 26). De estos fármacos experimentales destaca Pembrolizumab con un precio de 3.566 € por vial y Regorafenib con un coste de 3.200€ por mes de tratamiento. Además, hay 3 productos de investigación que no poseen precio de mercado y están presentes en 4 EC, Vanucizumab, Lefitolimod y Napabucasin.

Tabla 26. Medicamentos en investigación EC gastrointestinales

ID	Principio activo	Vía administración	Dosis	Unidades	Definición de fin de tratamiento	Frecuencia de admon/ciclo	Duración ciclo (días)
1	Vanucizumab	Intravenoso	2000	mg	Progresión	d1/ciclo	14
1	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	Progresión	d1/ciclo	14
2	Napabucasin	Oral	480	mg	Progresión	diaria	diaria
3	Lefitolimod	Subcutáneo	120	mg	Progresión	d1/ciclo	7
4	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	Progresión	d1/ciclo	21
5	Napabucasin	Oral	960	mg	Progresión	d1/ciclo	28
6	Pembrolizumab	Intravenoso	200	mg	Progresión	d1/ciclo	21
7	Regorafenib	Oral	160	mg	Progresión	día 1 al 21	28
7	Regorafenib	Oral	120	mg	Progresión	Día 1 al 21	28
7	Regorafenib	Oral	160	mg	Progresión	14 días	28
8	Nintedanib	Oral	400	mg	Progresión	diaria	diaria

Entre los medicamentos de la PCH (tabla 27), encontramos un estudio cuyo tratamiento no experimental eran los mejores cuidados paliativos. El tratamiento no experimental que mayoritariamente se repite en estos estudios, son las terapias de FOLFOX-6 (Oxaliplatino, 5-Fluorouracilo y Ácido Fólinico) y FOLFIRI (Irinotecán, Ácido Fólinico

y 5-Fluorouracilo) + Cetuximab o Bevacizumab. Esto se debe al escaso arsenal terapéutico que existe en los tumores gastrointestinales principalmente y al diagnóstico tardío.

Tabla 27. Tratamiento estándar fuera de EC gastrointestinales

ID	Principio activo	Vía	Dosis	Unidades	Frec de admon/ciclo	Duración ciclo (días)
1	Oxaliplatino	Intravenoso	85	mg/m2	d1/ciclo	14
1	Ácido Folínico	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	14
1	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m2	d1/ciclo	14
2	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m2	d1/ciclo	14
2	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m2	d1/ciclo	14
2	Ácido Folínico	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	14
2	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14
3	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m2	d1/ciclo	14
3	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m2	d1/ciclo	14
3	Ácido Folínico	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	14
3	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14
4	Irinotecan	Intravenoso	180	mg/m2	d1/ciclo	14
4	Fluorouracilo	Intravenoso	2400	mg/m2	d1/ciclo	14
4	Ácido Folínico	Intravenoso	400	mg/m2	d1/ciclo	14
4	Bevacizumab	Intravenoso	5	mg/Kg	d1/ciclo	14
5	Paclitaxel	Intravenoso	80	mg/m2	d1, 8 y 15/ciclo	28
5	Ramucirumab	Intravenoso	8	mg/Kg	d1 y d15	28
6	Cisplatino	Intravenoso	80	mg/m2	d1/ciclo	21
6	Fluorouracilo	Intravenoso	800	mg/m2	d1/ciclo	21
6	Capecitabina	Oral	2000	mg/m2	14 días seguidos	21
7	Regorafenib	Oral	160	mg	21 Días seguidos	28
8	Mejores cuidados paliativos					

En la tabla 28, se presentan los resultados de los 8 EC gastrointestinales. El número de pacientes en estos estudios oscila entre 2 y 15, con un total de 46 pacientes. En el coste medio por paciente de los tratamientos (experimentales y no experimentales) en el EC, destaca con el valor más alto el estudio número 6, 136.173€, seguido del número 4 con 16.240€. En el estudio número 6, el tratamiento experimental fue con Pembrolizumab que posee un alto coste y se administraron durante un largo periodo a los pacientes. En el estudio 4 el tratamiento experimental fue Bevacizumab y Vanucizumab que se

administraron numerosos ciclos, pero al no estar aprobado Vanucizumab el coste es mucho más bajo. El coste medio por paciente en tratamiento en los EC es de 23.943 €.

Tabla 28. Costes por pacientes en EC gastrointestinales.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)
1 (2)	0	0	0	615
2 (10)	7.603	7.603	0	0
3 (2)	3.980	0	3.980	25.393
4 (4)	16.241	13.644	5.194	29.606
5 (2)	7.185	14.264	106	71
6 (4)	136.173	249.620	22.726	32.580
7 (15)	9.623	9.623	0	9.783
8 (6)	14.207	0	14.207	15.480
Media	23.943	30.018	8.388	15.445

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

En el coste medio por paciente de tratamiento experimental, encontramos los estudios 1, 3 y 8 con coste de tratamiento experimental igual a 0. Esto se debe a que los fármacos experimentales no se encuentran aprobados (Lefitolimod y Napabucasin). Igual que en el caso anterior, destaca el estudio 6 con un coste medio por paciente de 249.620€. Esto se debe a que los pacientes de este estudio recibieron tratamiento con Pembrolizumab (solo 2 de los 4 se asignaron al tratamiento experimental), y en total recibieron 70 ciclos con un precio por ciclo de 7.122€, lo que justifica este alto coste.

En el coste medio de tratamiento no experimental por paciente, encontramos a los estudios 1, 2 y 6 con coste por paciente en tratamiento no experimental de 0, ya que eran estudios donde solo se administraba tratamiento experimental.

Finalmente, el coste medio por paciente del tratamiento según la PCH es mayor en los estudios 6, 4 y 3 con un coste de 32.580€, 29.606€ y 25.393€. En los estudios 3 y 6 el tratamiento habitual se realiza con FOLFOX-6 + Bevacizumab o Cetuximab, y en el 4 se realiza con Ramucirumab, lo que explica el alto coste.

Como particularidad, se observa unos costes muy bajos de forma generalizada en estos tipos de tumores en comparación con los anteriores, además de valores muy extremos

entre ellos, que se deben al bajo número de pacientes (mayor influencia de largos supervivientes) y al mal pronóstico de estos pacientes. En los estudios 7 y 8, los costes en todas las variables son muy similares, siendo el coste medio por paciente según la PCH más elevado. En el estudio 7, todos los pacientes se asignaron al tratamiento experimental donde se administraban distintas pautas, y ese mismo tratamiento experimental se encontraba aprobado y en uso en la práctica clínica (Regorafenib). En el estudio 8, los pacientes fueron tratados con un fármaco experimental (sin precio) más el tratamiento de la PCH.

En resumen: el coste medio por paciente dentro de los EC gastrointestinales es de 23.943€. El coste medio por paciente en los tratamientos experimentales es de 30.018€ y el coste de tratamiento no experimental es de 8.388,27€. El coste medio por paciente según la PCH es alrededor de un 35% menor respecto al coste medio en los EC, en concreto por paciente se sitúa en los 15.445€.

En el coste de los EC gastrointestinales (tabla 29), destaca que el total del coste de los tratamientos (experimentales y no experimentales) en todos los EC es de 909.816€ (10,9% del total del coste de los tratamientos en los 27 EC), con solo 8 estudios, con una media de 113.727€ por estudio y una mediana de 51.490€.

Tabla 29. Coste de tratamiento EC gastrointestinales.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por el promotor(€)
1 (2)	0	0	1.230	0	0
2 (10)	38.016	38.016	0	0	0
3 (2)	3.980	0	50.785	3.980	0
4 (4)	64.963	54.575	118.425	10.388	54.575
5 (2)	14.370	14.264	141	106	0
6 (4)	544.693	499.240	130.320	45.453	41.524
7 (15)	144.343	144.343	146.743	0	144.343
8 (7)	99.450	0	108.360	99.450	0
TOTAL (46)	909.816	750.438	159.377	556.004	240.442
MEDIA	113.727	93.805	19.922	69.501	
MEDIANA	51.490	26.140	2.043	79.573	
MED/PAC	23.943	30.018	8.388	15.445	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

Los estudios que más han contribuido al coste de los tratamientos de los EC son el número 6 con 544.693€, seguido del número 7 con 144.343€, que corresponden a los fármacos Pembrolizumab y Regorafenib como única línea de tratamiento. Además, observamos que el estudio número 1, tiene coste 0 y se debe a que es un estudio de un solo brazo con un fármaco experimental que actualmente no está aprobado, Lefitolimod.

En el coste del tratamiento experimental, destaca el estudio número 6, con un coste de 499.240€ (fármaco Pembrolizumab). En el estudio número 7, todo el coste lo ocasiona el fármaco experimental debido a que era un estudio donde todos los pacientes recibían el producto de investigación (único tratamiento del estudio). Además, destacamos que 3 estudios tienen coste 0 dado que no podemos calcular su precio por no encontrarse el fármaco aprobado.

En el coste de los tratamientos aprobados para la indicación de la patología del estudio (tratamientos de la PCH) asumidos por el promotor, observamos un coste total de 240.441,84€, correspondiente a 3 EC. Destacando, el estudio 7 que como ya hemos mencionado, el tratamiento era Regorafenib. Por tanto, en los EC de tumores gastrointestinales, se produce un coste evitado debido a la participación de pacientes en EC por ser tratados con medicación experimental en lugar de los tratamientos de la PCH (estos resultados se describen en el apartado 4.5.3), y también se produce un coste evitado por la financiación del promotor del tratamiento que se usaban en la PCH y que habrían recibido los pacientes si no hubiesen participado en los estudios. De manera que si todos los pacientes del EC hubiesen sido tratados según la PCH el coste habría sido de 556.004€ de los cuales 240.442 € han sido asumidos por el promotor.

Asimismo, destacamos el estudio número 4 donde el coste asumido por el promotor es similar al coste de los tratamientos del EC. Esto se debe a que se comparaba la quimioterapia estándar FOLFOX-6 más Bevacizumab versus FOLFOX-6 más Vanucizumab y ambos anticuerpos monoclonales eran considerados medicamentos de investigación y asumidos por el promotor (el precio de Bevacizumab es muy alto comparado con el de la quimioterapia convencional).

En el coste de los tratamientos no experimentales, destacamos que hay 3 estudios con coste 0, el número 1 por ser de un brazo de Lefitolimod, el número 2, es un estudio de un

solo brazo de Nintedanib/placebo, donde el brazo comparador era los mejores cuidados paliativos y el estudio número 7 donde solo se usaba Regorafenib, y era considerado tratamiento experimental.

Finalmente, el coste de tratar todos estos pacientes según la PCH es de 556.004€ con una media por estudio de 69.501€ y una mediana de 79.573€. Destacando que en los ensayos 1 y 5, al haber solo 2 pacientes el coste es muy bajo 1.230€ y 141€ respectivamente (en el estudio número 5 solo se administraron 4 ciclos de tratamiento).

En el estudio número 3, el coste del tratamiento en la PCH es muy elevado debido a que el tratamiento no experimental del EC fue Paclitaxel, mientras que, en las guías de oncología médica, mencionan que el tratamiento podría hacerse con Paclitaxel o Paclitaxel más Ramucirumab. Se decidió realizar la inclusión de este fármaco cuyo coste es elevado tal como se refiere en el Anexo B (guía de tratamientos del servicio de oncología médica del hospital clínico), tumores digestivos: cáncer gástrico en la página 197.

En el estudio número 4, el coste del tratamiento según la PCH, es casi el doble que el coste de los tratamientos en ese EC. Esto se debe a la falta de precio del fármaco Vanucizumab y al elevado coste del Bevacizumab que deberían haber recibido todos los pacientes. Finalmente, en el estudio número 7, de una sola línea de Regorafenib a distintas dosis, encontramos una línea de tratamiento donde la dosis era inferior a la que se describe en las guías, de forma que esto disminuyó ligeramente el precio del estudio respecto a la PCH.

4.2.4. Diferencias entre el coste en medicamentos según patologías tumorales.

Comparando los costes totales de las tres áreas de EC (tabla 30), el que mayor contribuye al coste total de los tratamientos en los EC son los tumores de vejiga y vías urinarias con 3.789.521€, seguido de los tumores de próstata con 3.612.360€ y finalmente los tumores gastrointestinales con 909.815€.

Tabla 30. Costes totales de tratamiento según las áreas de EC

Patología: Costes (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por el promotor(€)
Total vejiga (76)	3.789.521	3.652.573	136.948	539.216	0
Media	378.952	365.257	13.695	53.922	
Mediana	180.877	166.108	4.627	26.803	
Media/Pac	50.527	73.051	3.112	7.489	
Total próstata (59)	3.612.360	2.855.622	756.738	2.723.425	1.855.833
Media	401.373	317.291	84.082	302.603	
Mediana	261.346	127.181	26.661	84.330	
Media/Pac	66.896	79.323	17.199	46.160	
Total gastro- intestinales (46)	909.816	750.438	159.377	556.004	240.442
Media	113.727	93.805	19.922	69.501	
Mediana	51.490	26.140	2.043	79.573	
Media/Pac	23.943	30.018	8.388	15.445	
Total	8.311.696	7.258.633	1.053.064	3.818.645	2.096.275

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

Los tumores de vejiga son los que abarcan mayor número de ensayos (10) pero los tumores de próstata aportan casi el mismo coste con 9 EC. Claramente, el coste de tratamientos en los EC de tumores gastrointestinales es muy inferior a pesar de contar con 8 estudios, aunque como hemos comentado hay tres EC cuyos fármacos experimentales no poseen precio.

El coste medio por paciente de los tratamientos (experimentales y no experimentales) en EC refleja la diferencia que existen entre las patologías, siendo la más costosa: próstata con 68.158€, seguida de vejiga y vías urinarias con 50.527€ y tumores gastrointestinales con 23.943€.

El coste de los tratamientos experimentales es muy superior en los estudios de tumores de vejiga con 3.652.573€, seguido de tumores de próstata con 2.855.622€ y los tumores gastrointestinales con 750.438€. Esto se explica, debido a que tanto los tumores de próstata y los tumores gastrointestinales presentaban 3 productos de investigación que no estaban comercializados y los tumores de vejiga solamente 1. Sin embargo, el coste medio por paciente de los tratamientos experimentales es mayor en tumores de próstata 79.323€, que en tumores vejiga y vías urinarias 73.052€.

En cuanto al coste de los tratamientos no experimentales, los tumores de vejiga y gastrointestinales presentan costes muy similares 136.948€ y 159.377€ respectivamente. Sin embargo, en los tumores de próstata, el coste de los tratamientos no experimentales es 756.738€. Esto es debido, a lo comentado anteriormente sobre la terapia antiandrogénica, que es el estándar en todos los tumores de próstata (posee alto precio), y además el tumor de próstata, es un patología menos agresiva comparada con los tumores de vejiga o gastrointestinales. Igualmente, el coste medio por paciente de los tratamientos no experimentales refleja estos datos.

Por último, en el coste del tratamiento en la PCH ocurre de manera similar al caso anterior, los tumores de vejiga y gastrointestinales presentan un coste de 539.216€ y 556.004€ respectivamente y los tumores de próstata un coste total de 2.723.425€. De manera similar, el coste medio por paciente en la PCH en próstata es muy elevado, 46.160€; mientras que en tumores de vejiga es de 7.489€ y en gastrointestinales es de 15.445€.

Tras, obtener e identificar el precio de todos los fármacos aprobados, los pacientes, el seguimiento de estos, revisar las historias clínicas y aplicar la metodología anteriormente descrita, para el cálculo del coste de los tratamientos, obtenemos estos resultados globales que se pueden observar en la tabla 31.

Tabla 31. Costes globales de tratamiento en EC.

	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por la industria(€)
Total	8.311.696	7.258.633	1.053.064	3.818.645	2.096.275
Media	307.841	268.838	39.002	141.431	
Mediana	144.343	86.322	9.409	55.559	
Media/pac	50.070	71.868	9.842	22.866	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: práctica clínica habitual

El número total de EC en este estudio es de 27 y el coste total de todos los tratamientos de todos los EC fue de 8.311.696€, con un coste medio de tratamiento (experimental y no experimental) por ensayo de 307.841€ y una mediana de 144.343€. De este coste, el tratamiento experimental de los ensayos supuso la mayor parte, un total de 7.258.633€,

con una media por estudio de 268.838€ y una mediana de 86.322€. El coste total de los tratamientos no experimentales es de 1.053.064€.

El coste de tratar a todos estos pacientes según la PCH es de 3.818.645€. Y el coste de los tratamientos que estaban aprobados para la patología del estudio y que fueron asumidos por el promotor fue de 2.096.275€.

El coste medio por paciente en todos los EC es de 50.071€. El coste medio por paciente en los tratamientos experimentales (se excluyen los pacientes que se asignaron a tratamiento experimental cuyo tratamiento no posee precio), es de 71.868€ y el coste medio por paciente del tratamiento no experimental es 9.842€. El coste medio por paciente según PCH es de 22.866€.

Es importante recordar que de los 27 estudios hay un total de 7 fármacos experimentales involucrados en 8 estudios, cuyo coste es 0, debido a que no presentan precio de mercado ni están autorizados a fecha de corte de datos del 31 de diciembre de 2020.

4.3. Coste en pruebas complementarias en investigación

Las pruebas complementarias realizadas a los pacientes durante su participación en los EC vienen descritas en los protocolos correspondientes. En la revisión de las historias clínicas, se realizó el recuento de las pruebas complementarias y toda esta información, se integró en el cuaderno de recogida de datos, de manera que tras la exportación de datos obtuvimos una tabla similar a la tabla 32:

Tabla 32. Pruebas complementarias realizadas en el estudio 2018/042

EC	TC (Tórax, Abdomen)	TC Cerebral	PET-TAC	Gamma grafía	Orina	ECG	Serología	Ana lítica	CEA	PSA y T	Tiroides
2018/042											
001	1	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0
002	6	0	0	0	4	1	1	14	0	0	3
003	6	0	0	0	0	0	1	14	0	0	3
004	6	0	1	0	2	1	1	14	0	0	3
005	6	0	0	0	1	1	1	15	0	0	3
006	6	0	0	0	1	1	1	11	0	0	1
007	7	0	1	0	4	1	1	16	0	0	1
Total	38	0	2	0	12	7	7	86	0	0	14

TC: tomografía; CEA: antígeno carcinoembrionario; PSA: antígeno prostático; ECG: electrocardiograma; T: testosterona.

En esta tabla, se cuantificaban las pruebas de los pacientes y se hacía un sumatorio total. A partir de aquí y teniendo los precios de las pruebas, es relativamente fácil calcular los costes. De esta manera, hemos calculado los costes de pruebas complementarias en los distintos EC y los costes de las pruebas, si esos pacientes hubiesen sido tratados y según la PCH, el mismo tiempo que han estado en tratamiento en sus respectivos EC.

Los precios de las pruebas según los distintos boletines ofrecidos por las comunidades autónomas se presentan en la tabla 33.

Tabla 33. Precio de las distintas pruebas complementarias según Comunidades Autónomas

EC	TC (t- abd- p)	TC Cerebra l	PET-TAC	Gamm a grafía ósea	Cistos copia	Orin a	Eco cardio grama	ECG
Andalucía	173,0 1	138,45	1.070,3 9	89,71	150,95	2,33	94,84	16,23
Extremadura	257,3 8	199,76	1.782,7 1	183,48	288,13	12,9 8	134,1 6	10,32

EC	Hemato- bq	Serología	H Tiroideas	PSA y Testosterona	CEA
Andalucía	13,22	104,85	18,64	18,64	9,32
Extremadura	21,36	154,18	30,2	32,13	14,15

TC: tomografía; CEA: antígeno carcinoembrionario; PSA: antígeno prostático; H: hormonas; bq: bioquímica; ECG: electrocardiograma; t-abd-p: toraco-abdomino-pélvico.

Como se observa, los precios más altos son los proporcionados por el Servicio Extremeño de Salud del año 2018, y el precio más bajo el del Servicio Andaluz de Salud del año 2019. Si nos centramos en las pruebas, la prueba más costosa es el PET-TAC con un precio que varía desde los 1.782,21€ en Extremadura a los 1.070,39 € de Andalucía. La siguiente prueba más cara es la cistoscopia, igualmente el mayor coste es para Extremadura con 288,13€. Para la cistoscopia de Andalucía debemos recordar que este precio no se ofrecía en su boletín y se ha elegido el precio del boletín de la Región de Murcia que es de 150,95€ en 2017. Le siguen el TAC toraco-abdomino-pélvico, el TAC craneal y el ecocardiograma. Entre las pruebas menos costosas encontramos las analíticas, destacando el precio de urianálisis con 2,33 € en Andalucía y 12,98€ en Extremadura. Seguidamente, se encuentra la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), la

analítica general completa, el electrocardiograma y el resto de determinaciones de laboratorio.

4.3.1. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores de vejiga

En los EC de tumores de vejiga se observan los siguientes costes en pruebas complementarias (tabla 34):

Tabla 34. Coste de pruebas complementarias EC vejiga.

ID (Nº pacientes)	PPCC en EC según And	PPCC en EC según Ext	PPCC según PCH And	PPCC según PCH Ext
1 (4)	4.154	6.606	2.153	3.257
2 (9)	13.208	20.701	8.399	12.728
3 (6)	11.979	18.669	7.973	12.085
4 (3)	3.108	4.704	0	0
5 (3)	1.907	2.902	1.289	1.950
6 (17)	34.054	53.443	20.425	30.963
7 (5)	10.349	16.976	3.043	4.607
8 (6)	5.225	8.333	2.140	3.236
9 (14)	21.222	37.726	18.054	33.151
10 (7)	10.989	16.913	3.243	4.907
TOTAL (74)	116.196	186.973	66.720	106.885
MEDIA	11.620	18.697		
MEDIANA	10.669	16.945		
Coste/Pac	1.570	2.527	927	1.485

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; PCH: práctica clínica habitual; AND: Andalucía; EXT: Extremadura.

Para conocer las pruebas complementarias según la PCH, se consultó las guías ESMO y las guías de NCCN y se consultó a los especialistas de las respectivas áreas del servicio de oncología médica para unificar criterios. Hay que tener en cuenta que protocolizar las pruebas en una situación de atención sanitaria real es muy complicado.

En la práctica habitual, muchas de las pruebas se piden en función de la sintomatología del paciente y el resultado de las pruebas que se van realizando. Aun así, hay un marco general que es el que vamos a definir a continuación que podría considerarse como el mínimo de pruebas a realizar durante el seguimiento de estos pacientes.

Las pruebas que se realizarían serían: un TAC toraco-abdomino-pélvico cada 12 semanas (84 días) y una analítica completa (hemograma más bioquímica) en cada ciclo de

tratamiento (se ha tenido en cuenta la duración de los distintos ciclos de tratamientos). Hay un solo estudio, en adyuvancia de tumores de vejiga, en el cual se usa la cistoscopia en lugar del TAC para el seguimiento de los pacientes. Esta prueba igualmente se realiza cada 12 semanas.

De esta forma, el coste de las pruebas de todos los pacientes de los 10 estudios sobre tumores de vejiga y vías urinarias son las mostradas en la tabla anterior, destacando un coste total en pruebas complementarias en los EC entre 116.195 y 186.972 euros; y un coste total de pruebas complementarias según la PCH entre 66.720 y 106.885 euros. La media por EC oscila entre 11.619 y 18.697 euros.

El coste medio por paciente de las pruebas complementarias es de 1.570 € en relación a los costes de las pruebas del Boletín Oficial de Andalucía mientras que en según el Boletín Oficial de Extremadura es de 2.527€. Según la PCH, estos costes son de 927€ y 1.485€ respectivamente.

Los estudios que más coste originaron fueron los números 6, 9 y 2 con un coste que varía entre 34.053 y 53.443 euros para el estudio 6; 21.221 y 37.726 euros para el estudio 9; 13.208 y 20.700 euros para el estudio 2. Esto se debe a que son estudios donde se han incluido mayor número de pacientes con formas menos agresivas de la enfermedad donde se consiguen amplios periodos de supervivencia.

En contraposición están los estudios 5, 4 y 1 con un coste que varía desde 1.907€ a 2.901€ para el estudio 5; 3.108€ y 4.703€ para el estudio 4; 4.154 y 6.606 euros para el estudio 1. Estos bajos costes se deben al bajo número de pacientes o al corto periodo de seguimiento. En el estudio número 4 y 5 solo se incluyeron 3 pacientes; en el estudio número 1 se incluyeron 4 pacientes. En todos los EC el coste en pruebas complementarias es superior al coste según la PCH.

Por último, destacar el estudio 4 que no posee coste de seguimiento según la PCH. Esto es debido a que los pacientes en ese estudio, en situación de práctica clínica no tenían ninguna opción terapéutica que no fuesen cuidados paliativos. En las situaciones terminales, se detiene el seguimiento de los pacientes y se centra su atención en paliar la sintomatología y, por tanto, el coste para esta situación en pruebas complementarias es de 0.

4.3.2. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores de próstata

En los ensayos clínicos de tumores de próstata se observan los siguientes costes en pruebas complementarias (tabla 35):

Tabla 35. Coste de pruebas complementarias EC próstata.

ID (Nº pacientes)	PPCC en EC según And	PPCC en EC según Ext	PPCC según PCH And	PPCC según PCH Ext
1 (6)	12.274	20.415	16.195	27.180
2 (13)	58.635	97.393	61.980	104.022
3 (8)	31.411	52.144	38.212	64.132
4 (4)	6.595	11.103	5.399	9.061
5 (10)	14.977	24.435	20.041	33.634
6 (4)	1.667	2.718	2.086	3.501
7 (4)	7.498	12.267	5.183	8.699
8 (7)	20.925	35.148	18.281	30.681
9 (2)	3.187	5.215	2.444	4.102
TOTAL (58)	157.168	260.837	169.821	285.011
MEDIA	17.463	28.982		
MEDIANA	12.274	20.415		
Coste/Pac	2.710	4.497	2.878	4.831

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; PCH: práctica clínica habitual; AND: Andalucía; EXT: Extremadura

En relación a las pruebas complementarias según la PCH en tumores de próstata, se procedió de manera similar al caso anterior, por tanto, las pruebas para el seguimiento de estos pacientes son: un TAC toraco-abdomino-pélvico cada 12 semanas y una analítica completa (hemograma más bioquímica) en cada ciclo de tratamiento, una gammagrafía ósea cada 12 semanas y una determinación de PSA y testosterona en cada ciclo de tratamiento.

Por último, en los pacientes en tratamiento oral con Enzalutamida, Abiraterona u otros inhibidores androgénicos el seguimiento se realiza de manera mensual durante los primeros meses (analítica, PSA y testosterona) y cuando el paciente alcanza una situación clínica estable cada 2 meses. En nuestro estudio, vamos a contemplar el peor de los escenarios para el seguimiento de pacientes en el que se realizan visitas de manera mensual.

El coste total de pruebas complementarias en los 9 EC de próstata oscila entre 157.167 y 260.837 euros y según la PCH oscila entre 167.869 y 281.737 euros. La media por EC oscila entre 17.463 y 28.981 euros y según la PCH entre 18.652 y 31.304 euros, en relación a los costes de las pruebas del Boletín Oficial de Andalucía y Extremadura respectivamente.

Como se observa, el coste según la PCH es superior en 5 de los 9 EC. Esto se debe, en el caso del estudio número 5 y 1 a la frecuencia de TAC y gammagrafias cada 16 semanas en los EC, en lugar de las 12 semanas que se han establecido para la práctica habitual. Además, el número de determinaciones del PSA y testosterona es menor, una vez cada 12 semanas en los EC y en la PCH es una frecuencia de 1 vez al mes aproximadamente.

En el caso del estudio número 2, la diferencia es muy pequeña y en este protocolo de estudio, las gammagrafias y los TAC se realizaban cada 12 semanas como la PCH. Sin embargo, la frecuencia de determinaciones de PSA y testosterona es cada 12 semanas y en la PCH, se realiza mensualmente como hemos mencionado. En el caso número 3, la diferencia se debe al número de determinaciones analíticas, PSA y testosterona que se pide cada 12 semanas en lugar de 1 vez al mes.

De esta forma los estudios con mayor coste en pruebas complementarias son los que incluyen mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, con un coste que oscila entre 58.634 y 97.392 euros para el estudio número 2; 31.410 y 52.144 euros para el estudio número 3; 20.925 y 35.148 euros para el estudio 8.

Los de menor coste son: el estudio 6 con un coste entre 1.667 y 2.717 euros (con 4 pacientes donde se investiga un tratamiento con la vacuna GX301 en enfermedad avanzada y los pacientes permanecieron un periodo total de seguimiento menor a un año). Y el estudio 9, con un coste entre 3.186 y 5.215 euros (solo incluyó 2 pacientes con un seguimiento total inferior a 500 días).

El coste medio por paciente también es superior en la PCH, obteniendo en Andalucía un coste por paciente de 2.894€ y para los EC de 2.710€. En Extremadura el coste medio por paciente en la PCH es de 4.858€ y en los EC 4.497€.

4.3.3. Coste en pruebas complementarias en EC de tumores gastrointestinales

En los ensayos clínicos de tumores gastrointestinales se observan los siguientes costes en pruebas complementarias (ver tabla 36):

Tabla 36. Coste de pruebas complementarias EC gastrointestinales.

ID (Nº pacientes)	PPCC en EC según And	PPCC en EC según Ext	PPCC según PCH And	PPCC según PCH Ext
1 (2)	1.099	1,641,03	489	742
2 (10)	6.239	9,434,06	0	0
3 (2)	1.656	2,522,21	1,030,14	1.562
4 (4)	10.024	16.158	4,689,51	7.155
5 (2)	753	1,119,34	231	350
6 (4)	9.946	15,630,10	6,303,63	9.616
7 (15)	11.076	18.140	8,237,62	12.584
8 (6)	5.861	9.015	5,795,56	8.826
TOTAL (45)	46.653	73.660	26.777	40.835
MEDIA	5.832	9.207		
MEDIANA	6.050	9.224		
Coste/Pac	1.037	1.637	744	1.134

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; PCH: práctica clínica habitual; AND: Andalucía; EXT: Extremadura

En relación a las pruebas complementarias según la PCH se procedió de manera similar al caso anterior, por tanto, las pruebas para el seguimiento de estos pacientes son: un TAC toraco-abdomino-pélvico cada 12 semanas y una analítica completa (hemograma más bioquímica) en cada ciclo de tratamiento, una determinación de CEA cada ciclo y en los estudios que el tratamiento fuese con inmunoterapia o Regorafenib (un solo estudio en nuestro caso), se pide una determinación de hormonas tiroideas en cada ciclo.

El coste total para pruebas complementarias en los 8 EC oscila entre 46.653 y 73.659 euros. Según la PCH el coste sería entre 26.777€ y 40.835€. Con una media por estudio entre 5.831 y 9.207 euros. Los estudios con mayor coste son los números 4 y 7 con un coste entre 10.024 y 16.158 euros, y 11.075 y 18.140 euros respectivamente.

En contraposición encontramos al estudio 5 que apenas supera los mil euros en su límite superior y al estudio 1 que ligeramente supera los mil euros, esto se debe a que ambos estudios solo incluyeron 2 pacientes con escaso seguimiento. El coste por paciente según

la PCH es de 744€ en Andalucía y de 1.134€ en Extremadura. Mientras que el coste por paciente en los EC es de 1.037€ en Andalucía y de 1.637€ en Extremadura.

Por último, destacar el estudio 2 que no posee coste de seguimiento según la PCH. Esto es debido a que los pacientes en ese estudio, en situación de práctica clínica no tenían ninguna opción terapéutica que no fuesen los cuidados paliativos y, por tanto, como ya se ha explicado el coste para esta situación es de 0.

4.3.5. Diferencias entre el coste pruebas complementarias según patologías tumorales.

Como se observa en la tabla 37, el número de pacientes en estudios de tumores de vejiga, próstata y gastrointestinales es de 76, 59 y 46 respectivamente. En total 181 (estos son los pacientes usados para el cálculo de los costes de los tratamientos).

Sin embargo, para el coste de las pruebas hemos utilizado en total 177 pacientes, debido, a la pérdida de la información de la historia clínica que no permitió contabilizar el número de pruebas de dos pacientes de EC de tumores de vejiga, uno de tumores de próstata y uno de tumores gastrointestinales.

En los 181 pacientes (como disponemos de las fechas de inicio y fin de tratamiento), el periodo de días de seguimiento total según las patologías de los estudios, es mayor en los tumores de próstata con 35.837 días, seguido de tumores de vejiga y vías urinarias con 23.708 días. Finalmente, en los tumores gastrointestinales el seguimiento total es de 7.431 días, lo que justifica las diferencias totales entre el coste de las pruebas complementarias y las patologías de estudio.

Tabla 37. Número de pacientes por patologías y seguimiento en días

	Vejiga	Próstata	Gastro
Pacientes	74	58	45
Seguimiento Total (DÍAS)	23.708	35.837	7.431
Seguimiento Media	312	607	122

A continuación, se muestra la tabla 38 con el coste total de pruebas complementarias en los EC según las patologías tumorales. Además, se presenta la media, la mediana y el coste según la PCH, esta tabla constituye un resumen de los costes totales ofrecidos en las tablas anteriores.

Tabla 38. Costes totales en pruebas complementarias según las áreas de EC

Patología (nº pacientes)	PPCC en EC según And	PPCC en EC según Ext	PPCC según PCH And	PPCC según PCH Ext
Total vejiga (74)	116.196	186.973	66.720	106.885
Media	11.620	18.697		
Mediana	10.669	16.945		
Media/Pac	1.570	2.527	927	1.485
Total próstata (58)	157.168	260.837	169.821	285.011
Media	17.463	28.982		
Mediana	12.274	20.415		
Media/Pac	2.710	4.497	2.878	4.831
Total gastro- intestinales (45)	46.653	73.660	26.777	40.835
Media	5.832	9.207		
Mediana	6.050	9.224		
Media/Pac	1.037	1.637		
Total (177)	320.016	521.470	263.317	432.732

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; PCH: práctica clínica habitual; AND: Andalucía; EXT: Extremadura

Se observa como el coste total en pruebas complementarias oscila entre 320.000 y 521.000 euros aproximadamente. Según las patologías, encontramos unas diferencias notables entre el coste de seguimiento de tumores gastrointestinales que oscila entre los 46.653 y 73.659 euros, al coste de tumores de vejiga y vías urinarias, entre 116.195 y 186.972 euros, y el coste del seguimiento de los tumores de próstata, entre 157.167 y 260.837 euros, para los precios de las pruebas según Andalucía y Extremadura, respectivamente.

Esta diferencia se debe, evidentemente, al número de pacientes de los EC que es mayor en los estudios de vejiga y de próstata respecto a los gastrointestinales. Y al tiempo de supervivencia de los pacientes, que como conocemos, es mucho menor en los tumores gastrointestinales, dado que son muy agresivos y es más prolongada en los tumores de vejiga, seguida de los tumores de próstata.

Igualmente, hay diferencia entre los tumores de próstata y vejiga, que se deben al distinto seguimiento que se realiza en los pacientes con tumores de próstata donde se realizan gammagrafías, determinaciones de testosterona y PSA.

Por último, destacamos el coste medio por paciente, que es superior en los tumores de próstata de 2.710€ a 4.497€; seguido de los tumores de vejiga 1.570€ a 2.527€ y, finalmente, en tumores gastrointestinales es de 1.036€ a 1.637€ para los precios de Andalucía y Extremadura respectivamente. De igual manera, ocurre en los costes según la PCH.

Tabla 39. Coste total de TAC toraco-abdomino-pélvicos y TAC craneales.

	TAC TAP	TAC Cra	Total
Nº Pruebas	897	36	933
Coste AND	155.190	4.984	160.174
Coste EXT	230.870	7.191	238.061

AND: Andalucía; EXT: Extremadura; TAP: toraco-abdomino-pélvico; Cra: craneal

De todas las pruebas que se realizaron, tiene interés calcular el total de TAC toraco-abdomino-pélvico y de TAC craneales. El coste total asociado a estas pruebas, que se indica en la tabla 39, se encuentra entre 160.174 y 238.061 euros.

Estas pruebas, dadas las necesidades específicas sobre la frecuencia de realización que requieren los protocolos de los EC, son externalizadas y se realizan fuera del hospital Clínico San Carlos, no suponiendo por tanto, ningún coste para el centro y evitándose la necesidad de realizar nuevos TAC rutinarios en estos pacientes. Por tanto, la realización de EC ha conllevado un coste evitado y un ahorro en pruebas complementarias entre 160.174 y 238.061 euros.

Tabla 40. Coste total de pruebas complementarias en todos los EC

	PPCC en EC según And	PPCC en EC según Ext	PPCC según PCH And	PPCC según PCH Ext
Total (177)	320.016	521.470	263.317	432.732
Media EC	11.852	19.314		
Mediana EC	9.946	15.630		
Coste/Pac	1.808	2.946	1.496	2.456

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; PCH: práctica clínica habitual; AND: Andalucía; EXT: Extremadura

Como observamos en la tabla 40, se presentan los costes totales de pruebas complementarias de todos los estudios para los dos supuestos escenarios anteriores y el coste medio por paciente. Destacando el precio más alto de las pruebas de los EC según los precios de la comunidad de Extremadura con un coste total de 521.470€, una media por estudio de 19.314€ por estudio y una mediana de 15.630€.

Esto supone una diferencia respecto a los precios de las pruebas complementarias según el listado de precios de Andalucía cercano al 40%, siendo el coste de éstas, de 320.016€, con una media por estudio de 11.852 y una mediana de 9.946€.

El coste total que habría supuesto el total de pruebas complementarias según la PCH habría sido de 434.679,60€ y de 264.840€ según los precios de Extremadura y Andalucía respectivamente.

El coste por paciente es muy superior según los precios de Extremadura, 2.946€, mientras que en Andalucía es de 1.808€. Según la PCH, el seguimiento medio por paciente es casi 500€ inferior: 1.496€ en Andalucía y 2.456€ en Extremadura.

4.4. Coste global en EC

Una vez obtenido los costes en tratamientos y los costes en pruebas complementarias, se ha elaborado la tabla 41 que se muestra a continuación, con los costes totales (suma de costes de tratamientos y costes en pruebas complementarias) asociados a los distintos EC y los costes totales según la PCH.

Se observa un total de 27 EC con un coste que varía entre 8.631.713 y 8.833.166 euros, del cual, corresponde a coste en tratamientos entre el 94% y el 96%. Siendo los estudios que más coste llevan asociado, los números 10, 23 y 26.

El estudio 10 corresponde a tumor de próstata, el 23 y 26 a tumores de vejiga y vías urinarias. Entre estos tres estudios suman un coste total de 3.475.446 euros, lo que supone alrededor del 40% del coste total. Los estudios con menor coste asociado son aquellos que no presentaban precio de mercado de sus tratamientos experimentales y con bajo número de pacientes (estudios 1, 3 y 12), y los que han incluido solo 2 pacientes con poco seguimiento como el estudio 5.

Tabla 41. Coste total de EC

patología (C,P,V)	ID	COSTE TOTAL EC (AND)	COSTE TOTAL EC (EXT)	COSTE TOTAL PCH (AND)	COSTE TOTAL PCH (EXT)
C	1	1.099	1.641	1.719	1.972
C	2	44.256	47.451	0	0
C	3	5.636	6.503	51.815	52.347
C	4	74.987	81.121	123.114	125.579
C	5	15.122	15.489	372	491
C	6	554.639	560.323	136.624	139.937
C	7	155.418	162.483	154.980	159.327
C	8	105.311	108.464	114.156	117.186
P	9	273.620	281.761	65.538	76.523
P	10	1.429.429	1.468.187	1.339.954	1.381.996
P	11	797.017	817.751	654.672	680.592
P	12	17.397	21.905	16.201	19.863
P	13	340.696	350.155	81.552	95.145
P	14	85.997	87.048	86.416	87.831
P	15	251.186	255.954	121.690	125.206
P	16	471.864	486.087	469.220	481.620
P	17	102.321	104.350	58.004	59.662
V	18	154.937	157.389	65.170	66.274
V	19	584.236	591.728	282.129	286.458
V	20	718.537	725.227	14.091	18.202
V	21	89.430	91.025	0	0
V	22	27.406	28.401	36.643	37.303
V	23	1.161.161	1.180.551	98.944	109.481
V	24	221.321	227.947	21.296	22.860
V	25	50.057	53.165	8.838	9.934
V	26	884.856	901.360	72.797	87.895
V	27	13.775	19.699	6.030	7.694
Total (181)		8.631.713	8.833.166	4.083.482	4.251.377
Total Tratamientos		8.311.696	8.311.696	3.818.645	3.818.645
Total PPCC		320.016	521.470	263.317	432.732
Coste/Paciente		47.689	48.802	24.443	25.457
Coste/Pac C		20.793	21.340	16.188	16.579
Coste/Pac P		63.890	65.647	49.005	50.935
Coste/Pac V		51.391	52.322	8.416	8.974

PPCC: pruebas complementarias; C: gastrointestinal; V: vejiga; P: próstata; PCH: práctica clínica habitual; Pac: paciente

Al final de la tabla se presentan los costes totales de los tratamientos y se observa la diferencia entre los EC y la PCH que ya se ha explicado en el apartado previo 4.2.4. tabla 30. De igual manera, se presenta los costes totales de las pruebas complementarias explicados en el apartado 4.3.5. tabla 40. Además, se presenta el coste medio por paciente total (suma de pruebas complementarias y tratamientos) según las patologías.

El coste medio total por paciente es mayor en los EC de próstata de 63.890€ a 65.447€; seguido de los EC de vejiga y vías urinarias de 51.391€ a 52.322€; y los EC gastrointestinales de 20.793€ a 21.379€. Los costes medios por paciente según la PCH para las distintas patologías se pueden observar en la tabla 41.

Por último, debemos recordar que todos estos resultados de costes son estimaciones mínimas, es decir, los costes reales pueden aumentar debido a tres motivos principalmente:

1. Hay fármacos que no se han aprobado todavía y en el caso de que así lo hiciesen porque demostrasen eficacia y seguridad en los EC, aumentarían los costes aquí descritos.
2. Hay 25 pacientes que continuaban en estudio a fecha de corte de datos del 31 de diciembre de 2020, por lo que la cifra real de costes será mayor.
3. Para incluir a los pacientes en este estudio, éstos debían haber entrado en el estudio antes del 31 de diciembre de 2019, por lo que en aquellos estudios que aún estaban realizando un reclutamiento activo (2 EC), el coste real será mayor.

4.5. Costes evitados asociados a EC

Como se ha mencionado en la metodología de este proyecto, los pacientes que se incluyan en un estudio y han sido tratados con fármacos experimentales, no han sido tratados según la práctica habitual. En consecuencia, no han consumido los fármacos que debería pagar el sistema de salud o el centro sanitario, generando un ahorro y un coste evitado. Igualmente, en el caso de las pruebas complementarias si el coste de estas pruebas fue asumido por el promotor o su realización ha sido externalizada, también constituye un coste evitado.

Por último, como consecuencia de la aprobación de tratamientos experimentales se genera un acceso precoz a medicación y se puede calcular el coste evitado potencial generado por estos tratamientos, como se definió en el apartado de procesamiento de datos.

4.5.1 Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de vejiga y vías urinarias

Actualmente (febrero de 2022), de los fármacos experimentales usados en los EC de vejiga y vías urinarias:

- Tremelimumab y afatinib no se encuentran aprobados.
- Durvalumab: solo está aprobado para cáncer de pulmón.
- Avelumab: se encuentra aprobado, pero no financiado, para la indicación:
 1. Tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico libres de progresión después de recibir quimioterapia basada en platino (de los dos estudios con avelumab, uno de ellos no cumple esta indicación).
- Atezolizumab se encuentran aprobado y financiado para tratamiento de cáncer urotelial. Indicaciones: en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico:
 1. Después de quimioterapia previa que contenga platino.
 2. En los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PDL1 $\geq 5\%$ (indicación no financiada).
- Pembrolizumab: se encuentra aprobado y no financiado para tratamiento de cáncer urotelial. Indicación:
 1. Tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino.

2. Tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 .

Con estos datos actualmente, podemos identificar que en al menos 5 EC se ha permitido el acceso temprano a tratamientos que posteriormente, han sido aprobados (ver tabla 42, EC marcados en negro).

El total de pacientes incluidos en los EC de vejiga es de 76 (42% del total). Entre sus resultados destacamos la gran diferencia en el coste de tratamientos experimentales por paciente, que oscila desde los 8.500€ a 140.000€. Como se ha referido en el método, los costes medios se calculan para los pacientes que producen los costes, de forma que sean comparables con los de otros estudios.

Tabla 42. Costes por paciente en EC vejiga y vías urinarias, y tratamientos experimentales.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)	Fármacos experimentales
1 (4)	37.696	121.244	9.846	15.754	Pembrolizumab
2 (9)	63.447	105.935	10.339	30.414	Atezolizumab
3 (7)	100.937	140.940	929	874	Durvalumab y tremelimumab
4 (4)	28.774	28.774	0	0	Avelumab
5 (3)	8.500	8.500	0	11.784	Afatinib
6 (17)	66.300	74.513	1.176	4.619	Atezolizumab
7 (5)	42.194	42.194	0	3.651	Atezolizumab
8 (6)	7.472	12.788	1.293	1.116	Avelumab
9 (14)	61.688	81.810	3.252	3.910	Durvalumab
10 (7)	398	0	398	398	Durvalumab y Tremelimumab
Media/Pac	50.527	73.051	3.112	7.489	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH; En rojo los EC cuyo TTR Exp no se encuentra aprobado o financiado.

Los mayores costes por paciente se atribuyen a los estudios 1,2,3, cuyos fármacos experimentales eran Pembrolizumab, Atezolizumab y Durvalumab, respectivamente. En varios de los estudios el coste del tratamiento no experimental es 0, debido a que son

estudios de una sola rama de tratamiento o que sus pacientes se asignaron solo a la rama experimental sin tratamiento control.

Tabla 43. Coste de los tratamientos experimentales en EC de vejiga y vías urinarias que actualmente se encuentran aprobados.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por la industria(€)
1 (4)	150.783	121.244	29.539	63.017	0
2 (9)	571.027	529.673	41.355	273.730	0
3 (17)	1.127.107	1.117.699	9.409	78.519	0
4 (5)	210.971	210.971	0	18.253	0
5 (6)	44.833	38.365	6.467	6.698	0
TOTAL (41)	2.104.722	2.017.952	86.770	440.216	0
MED/PAC	51.335	69.585	4.339	10.737	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH

Si realizamos la suma de los tratamientos experimentales que fueron asumidos por los promotores y que finalmente han sido aprobados, se obtiene un valor de 2.017.952€, con un coste por paciente de 69.585€. Si sumamos el coste de los tratamientos experimentales y no experimentales en los EC anteriores (los EC que consiguieron aprobación de su tratamiento), y lo comparamos con el coste del tratamiento no experimental, obtenemos un resultado total de 2.104.722€ de los que fueron asumidos por nuestro centro 86.770€. El coste medio de tratamiento por paciente en estos estudios fue de 51.335€ (este resultado es muy cercano al estimado con todos los estudios, ver tabla 42 y 43).

El coste medio por paciente según la PCH habría sido de 7.489€, mientras que el coste de los tratamientos no experimentales fue de 3.112€. Es decir, por cada paciente tratado en un EC, se produjo un coste de 3.112€ y se ahorró un coste de 7.489€, lo que se traduce en un coste evitado de 4.377€ por paciente.

Si tenemos en cuenta los nuevos datos que acabamos de describir, el coste de la PCH de los pacientes de EC cuyo fármaco se encuentra actualmente aprobado es de 10.737€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 69.585€. De forma que el coste evitado potencial en estos estudios sería de 58.848€ (ver tabla 43).

4.5.2. Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de próstata

Actualmente (febrero de 2022), de los fármacos experimentales usados en los EC de próstata:

- GX301, Ipatasertib y Dcvac/Pca: no se encuentran aprobados.
- Niraparib: se encuentra aprobado en cáncer de ovario.
- Atezolizumab: aprobado en cáncer pulmón, mama y urotelial.
- Abiraterona se encuentra aprobado y financiado para las siguientes indicaciones:
 1. Tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).
 2. Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
 3. Tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
- Enzalutamida se encuentra aprobado y financiado para las siguientes indicaciones:
 1. Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos.
 2. Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.

3. Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
 4. Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.
- Darolutamida: se encuentra aprobado y financiado para las siguientes indicaciones:
 1. Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.
 - Apalutamida: se encuentra aprobado y financiado para las siguientes indicaciones:
 1. Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis.
 2. Tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).

Con estos datos, y sabiendo que los estudios de Enzalutamida y Abiraterona se hicieron cuando ambos fármacos estaban ya aprobados, identificamos 2 EC donde se ha permitido el acceso temprano a tratamiento que posteriormente, han sido aprobados y otros 2 EC a nuevas indicaciones de tratamientos ya aprobados (ver tabla 44).

Tabla 44. Costes por paciente en EC próstata, y tratamientos experimentales.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)	Fármacos Exp
1 (6)	65.337	65.337	0	8.224	Apalutamida
2 (14)	97.914	96.010	2.666	91.284	Abiraterona
3 (8)	95.701	94.208	1.493	77.057	Enzalutamida
4 (4)	2.701	0	2.701	2.701	Devac/Pca
5 (10)	46.531	46.531	0	6.151	Darolutamida
6 (4)	21.082	0	21.082	21.082	GX301

7 (4)	60.922	63.591	29.127	29.127	Atezolizumab
8 (7)	64.420	0	64.420	64.420	Ipatasertib
9 (2)	49.567	43.575	27.780	27.780	Niraparib
Media/Pac	66.896	79.323	17.199	46.160	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH; En rojo los EC cuyo TTR Exp no se encuentra aprobado o financiado.

El total de pacientes incluidos en los EC de próstata es de 59 (33% del total). Entre sus resultados destacamos 3 estudios sin coste en tratamientos experimentales, y el alto tiempo de supervivencia de los pacientes en estos estudios con una media de 607 días (la media en los EC de vejiga es de 312 días). Lo que explica que a pesar de no poder calcular el precio en el 33% de los fármacos experimentales, y con un número de estudios y pacientes inferior a los EC de vejiga se hayan obtenido unos costes similares. Los mayores costes por paciente se atribuyen a los estudios 2,3 y 1, cuyos fármacos experimentales eran Abiraterona, Enzalutamida y Apalutamida, respectivamente.

En la tabla 45 observamos que la suma de los tratamientos experimentales que fueron asumidos por los promotores y que finalmente han sido aprobados, se obtiene un valor de 2.684.865€, con un coste medio por paciente de 81.360€. Si sumamos el coste de los tratamientos experimentales y no experimentales en los EC anteriores (los EC que consiguieron aprobación de su tratamiento), y lo comparamos con el coste del tratamiento no experimental, obtenemos un resultado total 2.723.467€ de los que fueron asumidos por nuestro centro 38.601€. El coste medio de tratamiento por paciente en estos estudios fue de 82.529€ (este resultado es muy superior al estimado con todos los estudios, ver tabla 44 y 45). Estas diferencias obtenidas, pueden estar causadas por la falta de precios de medicamentos en investigación en estos ensayos que han hecho que se infraestime el cálculo del coste total de tratamientos en los EC.

Tabla 45. Coste de los tratamientos experimentales en EC de próstata que actualmente se encuentran aprobados.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por la industria(€)
1 (6)	261.346	261.346	0	49.343	0

2 (14)	1.370.794	1.344.133	26.661	1.277.974	1.251.313
3 (8)	765.606	753.666	11.941	616.460	604.519
4 (10)	325.720	325.720	0	61.511	0
TOTAL (38)	2.723.467	2.684.865	38.601	2.005.288	1.855.833
MED/PAC	82.529	81.360	1.678	52.771	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH

La diferencia entre el coste medio por paciente del tratamiento no experimental en EC con el coste medio por paciente del tratamiento experimental (asumido por el promotor), es casi de 80.000 euros.

El coste medio por paciente según la PCH habría sido de 46.160€ (tabla 44), mientras que el coste de los tratamientos no experimentales fue de 17.199€. Es decir, por cada paciente tratado en un EC, se produjo un coste de 17.199€ y se evitó un coste de 46.160€, lo que se traduce en un coste evitado de 28.961€ por paciente. Si tenemos en cuenta los nuevos datos que acabamos de describir, el coste medio por paciente de la PCH en los EC cuyo fármaco se encuentra actualmente aprobado es de 52.771€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 81.360€. De forma que el coste evitado potencial entre la práctica clínica y los nuevos tratamientos aprobados, sería de 28.598€ por paciente (ver tabla 45).

4.5.3. Coste evitado en medicamentos en EC de tumores de gastrointestinales

Actualmente (febrero de 2022), de los fármacos experimentales usados en los EC de tumores gastrointestinales:

- Napabucasin, Vanucizumab y Lefitolimod: no se encuentran aprobados.
- Nintedanib: se encuentra aprobado en cáncer de pulmón.
- Pembrolizumab: se encuentra aprobado, pero no financiado para la siguiente indicación:

1. Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos.
 2. En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, para el tratamiento de primera línea del carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10
- Regorafenib:
1. Tratamiento de cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR.

Con estos datos, y sabiendo que el estudio de Regorafenib se inició cuando el fármaco estaba ya aprobado (buscando diferentes dosis-pautas de inducción). Podemos identificar solo 1 estudio donde se ha permitido el acceso temprano a tratamiento que posteriormente ha sido aprobado (ver tabla 46). Además, hay un estudio con pembrolizumab que se usó en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (solo se incluyeron 2 pacientes), que no se ajusta a la indicación actualmente aprobada de pembrolizumab (ver indicación 2), que es en pacientes con carcinoma de esófago. Por tanto, hemos decidido incluirlo como no indicado.

Tabla 46. Costes por paciente en EC gastrointestinales, y tratamientos experimentales.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC/Pac (€)	Coste de TTR Exp/Pac (€)	Coste de TTR No Exp/Pac (€)	Coste de TTR PCH/Pac (€)	Fármacos Exp
1 (2)	0	0	0	615	Lefitolimod
2 (10)	7.603	7.603	0	0	Nintedanib
3 (2)	3.980	0	3.980	25.393	Napabucasin
4 (4)	16.241	13.644	5.194	29.606	Vanucizumab
5 (2)	7.185	14.264	106	71	Pembrolizumab

6 (4)	136.173	249.620	22.726	32.580	Pembrolizumab
7 (15)	9.623	9.623	0	9.783	Regorafenib
8 (6)	14.207	0	14.207	15.480	Napabucasin
Media/Pac	23.943	30.017	8.388	15.445	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH; En rojo los EC cuyo TTR Exp no se encuentra aprobado o financiado.

El total de pacientes incluidos en los EC de tumores gastrointestinales es de 46 (25% del total). Entre sus resultados destacamos 3 estudios sin coste en tratamientos experimentales, y el bajo tiempo medio de tratamiento de los pacientes en estos estudios, 122 días (la media en los EC de próstata es de 607 días). Esto se debe a las diferencias clínicas entre los tipos tumorales, ya que éstos se diagnostican más tardíamente, en estadios más avanzados, son muy agresivos y se diagnostican en población de edad más anciana. Los mayores costes por paciente se atribuyen a los estudios 6,4 y 8, cuyos fármacos experimentales eran Pembrolizumab, Vanucizumab y Napabucasin, respectivamente.

Tabla 47. Coste de los tratamientos experimentales en EC de tumores gastrointestinales que actualmente se encuentran aprobados.

ID del estudio (nº pacientes)	Coste de TTR en EC (€)	Coste de TTR Exp(€)	Coste de TTR No Exp (€)	Coste de TTR según la PCH (€)	Coste de TTR aprobados asumidos por la industria(€)
1 (4)	544.693	499.240	45.453	130.320	41.524
2 (15)	144.343	144.343	0	146.743	144.343
TOTAL (19)	689.036	643.583	45.453	277.063	185.867
MED/PAC	36.265	37.858	22.726	14.582	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH

Si realizamos la suma de los tratamientos experimentales que fueron asumidos por los promotores y que finalmente han sido aprobados, se obtiene un valor de 643.583€, con un coste por paciente de 37.858€. Si sumamos el coste de los tratamientos experimentales y no experimentales en los EC anteriores (los EC que consiguieron aprobación de su tratamiento), y lo comparamos con el coste del tratamiento no experimental, obtenemos un resultado total 689.036€ de los que fueron asumidos por nuestro centro 45.453€. El coste de tratamiento por paciente en estos estudios fue de 36.265€. Como se observa, estos datos son de mucha menor magnitud que los costes por paciente en próstata y vejiga (ver tabla 47). Esto se debe en primer lugar, al bajo número de estudios, con pocos

pacientes que se ve muy afectado por los cortos periodos de supervivencia en la patología tumoral gastrointestinal.

El coste medio por paciente según la PCH habría sido de 14.582€ (tabla 47), mientras que el coste medio por paciente de los tratamientos no experimentales fue de 22.726€. En este caso, hemos obtenido un coste mayor por paciente en los tratamientos no experimentales que en la PCH. Esto se debe a que solo hay 2 pacientes asignados a los tratamientos no experimentales y estos datos con solo dos pacientes, no se pueden generalizar.

El coste medio por paciente según la PCH habría sido de 15.445€ (tabla 46), mientras que el coste de los tratamientos no experimentales fue de 8.388€. Es decir, por cada paciente tratado en un EC, se produjo un coste de 8.388€ y se evitó un coste de 15.445€, lo que se traduce en un coste evitado medio por paciente de 7.057€. Si tenemos en cuenta los nuevos datos que acabamos de describir, el coste medio por paciente de la PCH en los EC cuyo fármaco se encuentra actualmente aprobado es de 14.582€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 37.858€ (ver tabla 47). De forma que el coste evitado potencial entre la práctica clínica y los nuevos tratamientos aprobados, sería de 23.276€ por paciente.

4.6. Costes totales de EC incluyendo tratamientos experimentales posteriormente aprobados.

En la siguiente tabla (tabla 48), se muestran los costes totales de los EC que finalmente recibieron aprobación de sus tratamientos experimentales para la indicación del estudio.

Tabla 48. Coste de los tratamientos experimentales en EC que actualmente se encuentran aprobados.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC	Coste de TTR Exp	Coste de TTR No Exp	Coste de TTR PCH	Fármacos Exp
1 (4)	150.783	121.244	29.539	63.017	Pembrolizumab
2 (9)	571.027	529.673	41.355	273.730	Atezolizumab
3 (17)	1.127.107	1.117.699	9.409	78.519	Atezolizumab
4 (5)	210.971	210.971	0	18.253	Atezolizumab
5 (6)	44.833	38.365	6.467	6.698	Avelumab
total V (41)	2.104.722	2.017.952	86.770	440.216	
1 (6)	261.346	261.346	0	49.343	Apalutamida
2 (14)	1.370.794	1.344.133	26.661	1.277.974	Abiraterona
3 (8)	765.606	753.666	11.941	616.460	Enzalutamida

4 (10)	325.720	325.720	0	61.511	Darolutamida
Total P (38)	2.723.467	2.684.865	38.601	2.005.288	
1 (4)	544.693	499.240	45.453	130.320	Pembrolizumab
2 (15)	144.343	144.343	0	146.743	Regorafenib
Total C (19)	689.036	643.583	45.453	277.063	
Total EC	5.517.224	5.346.400	170.824	2.722.567	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH; P: próstata; V: vejiga y vías urinarias; C: gastrointestinales.

El coste total de estos EC fue de 5.517.224€, de los cuales 5.346.400€ correspondían a fármacos experimentales. Es decir, gracias a los EC se ofreció la oportunidad de acceder de manera precoz a medicación que posteriormente sería aprobada e indicada en la patología de estudio a 98 pacientes, de los cuales 79 recibieron los nuevos tratamientos experimentales.

Estos EC produjeron un ahorro en términos de coste evitado potencial de 5.175.576€ de tratamientos que posteriormente estarían disponibles (coste total de tratamientos experimentales menos coste total de tratamientos no experimentales).

Por último, si tenemos en cuenta los datos de EC con fármacos experimentales no aprobados en la indicación del estudio, pero que actualmente están comercializados. Obtenemos un coste en tratamientos experimentales de 1.857.658€ que podrían en un futuro sumarse al coste evitado potencial y al acceso precoz de estos fármacos (tabla 49).

Tabla 49. Coste de los tratamientos experimentales en EC que actualmente se encuentran aprobados, pero no indicados en la patología del estudio.

ID (pacientes)	Coste de TTR EC	Coste de TTR Exp	Coste de TTR No Exp	Coste de TTR PCH	Fármacos Exp
1 (7)	706.558	704.700	1.858	6.117	Durvalumab
2 (4)	86.322	86.322	0	0	Avelumab
3 (3)	25.499	25.499	0	35.353	Afatinib
4 (14)	863.634	818.100	45.534	54.743	Durvalumab
total V	1.682.013	1.634.621	47.392	96.214	
1 (4)	243.688	127.181	116.507	116.507	Atezolizumab
2 (2)	99.134	43.575	55.559	55.559	Niraparib
Total P	342.822	170.756	172.066	172.066	
1 (10)	38.016	38.016	0	0	Nintedanib
2 (2)	14.370	14.264	106	141	Pembrolizumab
Total C	52.386	52.280	106	141	
Total EC	2.077.221	1.857.658	219.564	268.421	

TTR= tratamiento; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; Exp: experimental; PCH: PCH; P: próstata; V: vejiga y vías urinarias; C: gastrointestinales.

A través de este estudio, confirmamos el potencial beneficio de la realización de EC en los centros hospitalarios. Nuestros datos confirman las ventajas de económicas de la realización de estos estudios en nuestro centro, independientemente de las ventajas clínicas para los pacientes (que no es objeto de esta tesis), hemos observado cómo se ha producido el acceso prematuro a medicación experimental, posteriormente aprobada.

4.7. Coste evitado en pruebas complementarias

El escenario de las pruebas complementarias es totalmente distinto a lo planteado anteriormente para los tratamientos, es decir, el seguimiento parece ser independiente al fármaco usado. Como hemos mencionado en el apartado de metodología y resultados de pruebas complementarias, las guías ESMO y NCCN ofrecen unas recomendaciones en cuanto al seguimiento de cada patología. Donde la principal diferencia entre los EC y la PCH reside en la frecuencia de realización de los TAC que en los EC suele ser cada 8 semanas en los primeros meses y posteriormente, se realiza cada 12 semanas, y en la PCH se realiza cada 12 semanas habitualmente.

En relación a los parámetros analíticos y de laboratorio, puede haber alguna diferencia en las determinaciones que se solicitan en función del perfil de seguridad del fármaco y sus características farmacológicas. Igualmente, somos conscientes de lo acotado y rígido que es un protocolo de un EC, mientras que la práctica clínica permite flexibilidad, individualización y pruebas complementarias a demanda (en los EC también pueden realizarse pruebas complementarias adicionales al esquema de seguimiento).

Es por ello, que el estado de aprobación de los tratamientos es independiente al coste evitado en pruebas complementarias, y por tanto, no alteran los resultados obtenidos. En nuestro estudio se han evaluado las pruebas complementarias de 177 pacientes incluidos en EC, de los cuales, en la PCH, se habría realizado el seguimiento a 167. Esta diferencia se debe a que, en nuestro estudio, estos pacientes se encontraban en situación de cuidados paliativos, cuya única alternativa de tratamiento eran los EC. En estas situaciones, el seguimiento con pruebas es secundario, primando el confort, el tratamiento sintomático y la calidad de vida del paciente.

Tabla 50. Coste en pruebas complementarias y diferencias de costes medio por paciente.

Patología (nº pacientes)	PPCC en EC según And (€)	PPCC en EC según Ext(€)	PPCC según PCH And (€)	PPCC según PCH Ext (€)	Diferencias And (€)	Diferencias Ext (€)
Total V (74)	116.196	186.973	66.720	106.885	49.476	80.087
Media/Pac	1.570	2.523	927	1.485	644	1.042
Total P (58)	157.168	260.837	169.821	285.011	-12.653	-24.174
Media/Pac	2.710	4.497	2.878	4.831	-169	-334
Total C (45)	46.653	73.660	26.777	40.835	19.876	32.825
Media/Pac	1.037	1.637	744	1.134	293	503
Total (177)	320.016	521.470	263.317	432.732	56.699	88.738
Media/Pac	1.808	2.946	1.577	2.591	231	355

PPCC: pruebas complementarias; EC: ensayo clínico; Pac: paciente; And: Andalucía; Ext: Extremadura; PCH: PCH; P: próstata; V: vejiga y vías urinarias; C: gastrointestinales

Las diferencias entre costes en función de las patologías (tabla 50), oscilan entre un aumento del coste en los EC de hasta 1.042€ por paciente hasta un ahorro de 334 por paciente. La diferencia de los costes medios por paciente en todos los EC y la PCH se encuentra entre 231€ a 355€ de sobrecoste por paciente, en función del listado de precios usados. Como hemos comentados en el apartado de resultados, el aumento del coste de seguimiento en los pacientes de tumores de próstata en la PCH se debe principalmente a la mayor frecuencia de las pruebas analíticas de laboratorio (testosterona y PSA).

Aparentemente, el seguimiento de los pacientes en los EC conlleva un aumento del coste entre 231-355€. Sin embargo, es importante destacar que en nuestro centro se han externalizado pruebas complementarias sin que eso haya supuesto ningún coste. Concretamente, se han externalizado las pruebas de imagen por TAC (debido a necesidades en su frecuencia de realización). Estas pruebas como se mencionó en la tabla 39, sumaban un coste total entre 160.174€ y 238.061€. Lo que se traduce en un coste evitado por paciente entre 905€ y 1.345€.

Tabla 51. Coste en pruebas complementarias tras la externalización.

	PPCC en EC según And (€)	PPCC en EC según Ext(€)	PPCC según PCH And (€)	PPCC según PCH Ext (€)	Diferencias And (€)	Diferencias Ext (€)
Total (177)	159.842	283.409	263.317	432.732	-103.475	-149.323

Media/Pac	903	1.601	1.577	2.591	-674	-990
------------------	-----	-------	-------	-------	------	------

PPCC: pruebas complementarias; Cra: craneal; TAP: toraco-abdomino-pélvico; Pac: paciente; And: Andalucía; Ext: Extremadura.

Como se observa en la tabla 51, debido a la externalización de las pruebas TAC, los nuevos resultados de costes en pruebas complementarias realizadas durante los EC se sitúan entre 159.842€ y 283.409€ según los datos de Andalucía y Extremadura, respectivamente. Como se ha mencionado que el coste evitado por paciente debido a la externalización se sitúa entre los 905€ y 1.345€, las diferencias positivas que constituían un sobre coste entre 231€ y 355€ (tabla 50), ahora resultan en un coste evitado en pruebas complementarias entre 103.475€ y 149.323€. Lo que se traduce en un coste evitado medio por paciente de 674€ a 990€.

4.8. Ahorro generado por los costes evitados derivados de los EC.

En este apartado final de resultados, pretendemos resumir y agrupar todos los datos sobre costes evitados generados a lo largo de la descripción de los resultados del estudio.

4.8.1. Tumores de vejiga y vías urinarias

Por cada paciente tratado en un EC de tumores de vejiga y vías urinarias, se produjo un coste (asumido por nuestro centro y derivado del uso de los tratamientos no experimentales) de 3.112€ y se ahorró un coste (lo que debería haberse gastado según la PCH) de 7.489€, lo que se traduce en un coste evitado de 4.377€ por paciente. Si tenemos en cuenta los EC que recibieron aprobación para la indicación del estudio, el coste de la PCH de los pacientes de EC cuyos fármacos se encuentran actualmente aprobados es de 10.737€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 69.585€. De forma que el coste medio evitado potencial del tratamiento experimental respecto a la PCH sería de 58.848€ por paciente. Y el coste evitado potencial en estos estudios respecto al coste medio por paciente que asumió el centro (coste de tratamiento no experimental) 4.339€, fue de 65.246€.

Si en lugar de ver el coste medio por paciente, observamos los costes totales, vemos que el coste total de tratar a los pacientes en los EC (tratamientos experimentales y no experimentales) fue de 3.789.521€ de los que el centro asumió (coste de tratamientos no

experimentales) 136.948€ y lo que habría tenido que asumir en situación de PCH habría sido 539.216€. Generando un coste evitado total de 402.268€.

Si nos centramos en los EC cuyos fármacos experimentales actualmente se encuentran aprobados obtenemos un coste total (tratamientos experimentales y no experimentales) de 2.104.722€ de los que fueron asumidos por nuestro centro (coste tratamiento no experimental) 86.770€. Por tanto, el coste evitado potencial respecto a lo que el centro asumió fue de 2.017.952€. Y el coste evitado potencial en estos estudios, respecto al coste de la PCH (440.216€), fue de 1.664.506€.

En estos EC, los promotores no asumieron ningún coste de tratamientos que en el momento del estudio se encontrasen aprobados para la indicación de la patología, por tanto, no se habría producido ningún coste evitado en tratamiento si todos los pacientes hubiesen sido asignados al tratamiento de no experimental. Solo se ha producido coste evitado por tratar a pacientes con medicación experimental (al dejar de ser tratados según PCH), y se ha producido un acceso precoz a medicación y un coste potencial evitado derivado de los EC.

4.8.2. Tumores de próstata

Por cada paciente tratado en un EC, se produjo un coste 17.199 (asumido por nuestro centro y derivado del uso de los tratamientos no experimentales) y se evitó un coste (lo que debería haberse gastado según la PCH) de 46.160€, lo que se traduce en un coste evitado de 28.961€ por paciente. Si tenemos en cuenta los EC que recibieron aprobación para la indicación del estudio el coste medio por paciente de la PCH en los EC cuyos fármacos se encuentran aprobados actualmente es de 52.771€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 81.360€. De forma que el coste medio evitado potencial del tratamiento experimental respecto a la PCH, sería de 28.598€ por paciente.

Si en lugar de ver el coste medio por paciente, observamos los costes totales, vemos que el coste total de tratar a los pacientes en los EC (tratamientos experimentales y no experimentales) fue de 3.612.360€ de los que el centro asumió 756.738€ (coste de tratamientos no experimentales) y lo que habría tenido que asumir en situación de PCH habría sido 2.723.425€. Generando un coste evitado de 1.966.687€.

Si nos centramos en los EC cuyos fármacos experimentales actualmente se encuentran aprobados obtenemos un coste total (tratamientos experimentales y no experimentales) 2.723.467€ de los que fueron asumidos por nuestro centro (coste de tratamiento no experimental) 38.601€. Por tanto, el coste evitado potencial respecto a lo que el centro asumió fue de 2.684.865€. Y el coste evitado potencial en estos estudios respecto al coste de la PCH 2.005.288, fue de 718.179€.

En estos EC, los promotores asumieron el coste de tratamientos que en el momento del estudio se encontraban aprobados para la indicación de la patología, por tanto, se produjo un coste evitado por la participación de los pacientes, es decir, si todos los pacientes del EC hubiesen sido tratados según la PCH el coste habría sido de 2.723.425€ de los cuales 1.855.833€ han sido asumidos por el promotor. Y como hemos visto, se produjo un coste evitado por tratar a pacientes con medicación experimental (al dejar de ser tratados según PCH), y el acceso precoz a medicación con el coste evitado potencial derivado de los EC.

4.8.3. Tumores gastrointestinales

Por cada paciente tratado en un EC, se produjo un coste (asumido por nuestro centro y derivado del uso de los tratamientos no experimentales) de 8.388€ y se evitó un coste (lo que debería haberse gastado según la PCH) de 15.445€, lo que se traduce en un coste evitado medio por paciente de 7.057€. Si tenemos en cuenta los EC que recibieron aprobación para la indicación del estudio el coste medio por paciente de la PCH en los EC cuyos fármacos se encuentran aprobados actualmente es de 14.582€, y el coste medio por paciente del tratamiento experimental es de 37.858€. De forma que el coste medio evitado potencial del tratamiento experimental respecto a la PCH, sería de 23.276€ por paciente

Si en lugar de ver el coste medio por paciente, observamos los costes totales, vemos que el coste total de tratar a los pacientes en los EC (tratamientos experimentales y no experimentales) fue de 909.816€ de los que el centro asumió (coste de tratamientos no experimentales) 159.377€ y lo que habría tenido que asumir en situación de PCH habría sido 556.004,06€. Generando un coste evitado de 396.627€.

Si nos centramos en los EC cuyos fármacos experimentales actualmente se encuentran aprobados obtenemos un coste total (tratamientos experimentales y no experimentales) 689.036€ de los que fueron asumidos por nuestro centro (coste de tratamiento no experimental) 45.453€. Por tanto, el coste evitado potencial respecto a lo el centro asumió fue de 643.583€. Y el coste evitado potencial en estos estudios respecto al coste de la PCH 277.063€, fue de 411.973€.

En estos EC, los promotores asumieron el coste de tratamientos que en el momento del estudio se encontraban aprobados para la indicación de la patología, por tanto, se produjo un coste evitado por la participación de los pacientes, es decir, si todos los pacientes del EC hubiesen sido tratados según la PCH el coste habría sido de 556.004€ de los cuales 240.442 € han sido asumidos por el promotor. Y como hemos mencionado, se produjo un coste evitado por tratar a pacientes con medicación experimental (al dejar de ser tratados según PCH), y acceso precoz a medicación con el coste evitado potencial derivado de los EC.

4.8.4. Global de los tratamientos de los EC

El coste total de tratar a los pacientes asumido por nuestro centro fue 1.053.064€ y lo que habría tenido que asumir en situación de PCH habría sido 3.818.645€. Por tanto, el coste evitado en tratamientos derivado de la participación de los pacientes en los EC es de 2.765.581€, es decir, esta es la diferencia entre lo que se tendría que haber gastado el centro y lo que se gastó, debido a que los pacientes que se asignaron a tratamiento experimental no originaron ningún coste. El coste medio por paciente en la PCH habría sido de 22.866€ y el coste medio por paciente del tratamiento no experimental (el asumido por nuestro centro) fue de 9.842€, lo que se traduce en un coste evitado por paciente de 13.024€.

En el caso hipotético de que todos los pacientes hubiesen sido asignados al tratamiento no experimental, que es el usado en la PCH, este habría sido como hemos mencionado de 3.818.645€ y los promotores de los EC asumieron 2.096.275€ de ese coste, lo que supone la cuantía de costes evitados (este sería el ahorro producido para el sistema).

Si tenemos en cuenta el acceso precoz a medicación derivado de la aprobación de los tratamientos experimentales de los EC y el coste evitado potencial, observamos que en coste de los tratamiento experimentales y no experimentales fue de 5.517.224€ de los que

el centro asumió 170.824€. El coste evitado potencial fue de 5.346.400€. El coste medio evitado potencial por paciente del tratamiento experimental fue de 67.676€.

Si tenemos en cuenta los datos de EC con fármacos experimentales no aprobados en la indicación del estudio, pero que actualmente están comercializados. Obtenemos un coste en tratamientos experimentales de 1.857.658€ que podrían en un futuro sumarse al coste evitado potencial y al acceso precoz de estos fármacos.

Finalmente, en la situación ideal, en la que todos los EC consiguiesen la aprobación de sus tratamientos, se estimó un coste de 8.311.696€ (a falta de los datos económicos de los tratamientos que no poseen precio, por tanto, podría aumentar considerablemente), de los cuales nuestro centro asumió 1.053.064€. Por tanto, el coste evitado potencial sería mínimo de 7.258.633€. Lo que supondría un coste medio evitado potencial por paciente de 65.393€.

4.8.5. Pruebas complementarias

El coste de las pruebas complementarias en los EC oscila entre 320.016€ y los 521.470€ según los datos de Andalucía y Extremadura, respectivamente. En la PCH este coste habría sido entre 263.317€ y 432.732€. Sin embargo, debido a la externalización de pruebas TAC, se produce un coste evitado de 160.174€ a 238.061€. Por tanto, el coste de las pruebas complementarias del seguimiento de los pacientes en EC fue entre 159.842€ y 283.409€ según los datos de Andalucía y Extremadura, respectivamente. Resultando en un coste evitado en pruebas complementarias del EC respecto a la PCH entre 103.475€ y 149.323€. Lo que se traduce en un coste evitado medio por paciente de 674€ a 990€.

5. DISCUSIÓN

5. Discusión

A lo largo de un periodo de 7 años (2014-2020), se han analizado los costes asociados a 27 ensayos clínicos en tres áreas oncológicas (vejigas y vías urinarias, próstata y tumores gastrointestinales) que incluían 181 pacientes con un periodo total de seguimiento de 66.976 días.

El coste total calculado asociado a tratamientos y pruebas complementarias se sitúa entre 8,63 M€ y 8,83M€. De este coste, 8,31M€ corresponden a tratamientos, lo que supone una media aproximada por EC de 308.000€ y un coste medio por paciente aproximado de 50.000€. El coste en pruebas complementarias se sitúa entre 320.000€ y 521.000€, lo que supone un coste por paciente entre 1.808€ y 2.946€. Si ampliásemos el marco temporal del estudio, estos costes aumentarían dado que 25 pacientes continuaban en estudio en el momento del corte de datos, 2 EC continuaban en fase de reclutamiento en el momento del corte de datos y hay tratamientos que no poseen precio por no estar aprobados, y, por tanto, no se ha podido estimar un coste para ellos.

El coste de los tratamientos en la PCH de los pacientes incluidos en este estudio habría sido de 3,82 M€, lo que supondría una media por estudio de 141.000€ y un coste medio por paciente de 23.000€ aproximadamente. El coste de las pruebas complementarias en la PCH se situaría entre 263.000€ y 433.000€, lo que supondría un coste por paciente entre 1.577€ y 2.592€.

De manera global, el ahorro medio por paciente en tratamientos fue de 13.024€. El ahorro total en tratamientos derivado de la participación de los pacientes en los EC es de 2.765.581€ (la diferencia entre lo que se tendría que haber gastado el centro y lo que se gastó). En el caso hipotético de que todos los pacientes hubiesen sido asignados al tratamiento de la PCH, el ahorro producido habría sido de 2.096.275€.

El coste medio evitado potencial (derivado de la posterior aprobación de los tratamientos experimentales) por paciente fue de 67.676€. El coste evitado potencial neto fue de 5.346.400€. En la situación ideal, en la que todos los EC consiguiesen la aprobación de sus tratamientos, el coste evitado potencial sería de 7.258.633€.

El coste medio por paciente en los EC de vejiga se encuentra entre 51.391€ y 52.322€. El coste medio por paciente en tumores de próstata se sitúa entre 63.890€ y 65.647€. El coste medio por paciente en tumores gastrointestinales se sitúa entre 20.793€ y 21.380€.

En los EC de tumores de vejiga y vías urinarias se produjo un ahorro de 4.377€ por paciente, el ahorro total en este tipo de tumores fue de 402.268€. El coste medio evitado potencial por paciente fue de 58.848€. El coste evitado potencial neto fue de 2.017.952€.

En los EC de próstata se produjo un ahorro de 28.961€ por paciente, siendo el ahorro total de 1.966.687€. El coste medio evitado potencial por paciente fue de 28.598€. El coste evitado potencial neto fue de 2.684.865€.

En los EC de tumores gastrointestinales se produjo un ahorro de 7.057€ por paciente, el ahorro total sería de 396.627€. El coste medio evitado potencial por paciente del tratamiento experimental respecto a la PCH sería de 23.276€. El coste evitado potencial neto fue de 643.583€.

En relación con las pruebas complementarias, el ahorro total en pruebas complementarias se sitúa entre 103.475€ y 149.323€, según los precios de referencia utilizados de Andalucía y Extremadura respectivamente, lo que se traduce en un ahorro medio por paciente de 674€ a 990€. Dando como resultado, un ahorro por paciente en tratamientos y pruebas complementarias entre 13.698€ y 14.014€.

Según los resultados de nuestro estudio, los hospitales del sistema nacional pueden beneficiarse de la realización de EC debido a la medicación suministrada por los promotores de los estudios, que genera el ahorro de los tratamientos de los pacientes, así como de las pruebas complementarias que se realizan.

Este aspecto ha sido descrito solo en contadas ocasiones y pocos son los estudios a nivel nacional sobre esta línea de investigación que es de relevancia en nuestro sistema público. Las características de nuestro sistema sanitario y el alto número de estudios que se realizan en España (según los datos de la web de la Registro Español de Ensayos Clínicos REEC, desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2020 se han registrado 5.745 EC, periodo que abarca nuestro estudio), justifican la realización de este proyecto, en el que se han obtenido los resultados anteriormente descritos. Con estos resultados apoyamos y confirmamos los beneficios económicos de la realización de EC.

En 2013, se publicaba en la revista *The Lancet Oncology*, un artículo (Luengo et al.(15)) alertando sobre la escalada del coste del cáncer en la UE. En 2009, según dicho estudio, el coste del cáncer fue de 126.000 millones de euros, de los que, la asistencia sanitaria representaba 51.000 millones de euros. Un coste de 102 euros al año por cada ciudadano europeo. A la cabeza de esos costes, los tumores de pulmón, mama, colon y próstata.

En 2015, se publicó otro artículo por el mismo grupo Leal et al.(16), donde se analizó el coste del cáncer de vejiga en toda la UE en 2012. Estimándose un total de 4.900 millones de euros, lo que representa un 5% del total del gasto en atención médica para cáncer. El cáncer de vejiga supuso el 3% del total de gastos en cáncer en la UE (143.000 millones de euros), una media de 5,7 € por habitante en ese año.

En España, en 2015 el cáncer fue la segunda enfermedad que más años de vida perdidos generó. Los costes hospitalarios directos del cáncer se estimaron en 2.797 millones de euros de los cuales, 800 millones de euros se invirtieron en cáncer de pulmón, colorrectal, mama y próstata, siendo el coste asociado en medicamentos de 1.717 millones de euros, lo que supone el 16,31% del gasto farmacéutico en 2015. A cada ciudadano español, el cáncer le costó 154€ ese año (17).

Dado el alto coste del cáncer, encontrar formas de financiación se ha convertido en un asunto de vital importancia y como muestra nuestro estudio, los EC pueden ser una manera de obtener recursos económicos para el manejo de esta patología.

Francesca D'Ambrosio et al.(59), analizaron los costes farmacológicos asociados a 34 EC en el Instituto Nacional contra el Cáncer de Nápoles durante un periodo de 4 semanas.

En este periodo del 23/10/2017 hasta 17/11/2017, 126 pacientes fueron incluidos y recibieron un total de 152 ciclos de tratamiento. El coste en tratamientos experimentales fue de 431.025€. Siendo Nivolumab (1.425€ por vial de 10mg) la medicación más frecuentemente usada en pacientes (48%), y usada en 10 EC (29%), seguida de pembrolizumab y atezolizumab.

El tratamiento de los pacientes a lo largo de 4 semanas según la PCH, habría supuesto según Francesca D'Ambrosio 517.658€, lo que supuso un ahorro de 5.487€ por paciente (para los pacientes donde no había tratamiento estándar para comparar, impusieron un

coste de 0 como coste de terapia alternativa). Además, los autores estimaron que, de mantenerse este tratamiento a lo largo de un año, el ahorro producido podría haber alcanzado los 6M€.

La magnitud de los resultados de F. D'Ambrosio es muy inferior a lo estimado en el nuestro (el ahorro total fue de 2.765.581€, y el ahorro medio por paciente de 13.024€), debido al periodo de solo 4 semanas de seguimiento, a pesar de seguir una metodología similar. Sin embargo, este estudio muestra cómo se obtienen beneficios económicos de la realización de EC en un periodo tan corto como 4 semanas, además de estimar los posibles beneficios a largo plazo.

Entre las limitaciones del estudio encontramos que no se calcularon otros costes asociados a la realización de EC y el uso de 7 medicamentos que no se encontraban autorizados, por lo que la cifra de 431.025 € de coste en tratamientos experimentales se encuentra infraestimada.

Herledan et al.(57), realizaron un estudio para identificar los costes evitados por medicamentos en ensayos fase II en hematología en Francia. Para ello, realizaron un estudio retrospectivo entre los años 2011 y 2016, incluyendo un total de 345 pacientes, de los cuales 272 recibieron tratamientos suministrados por EC con promotor comercial. Mientras que 73 pacientes se asignaron a tratamientos no experimentales que no fueron suministrados por los promotores. Los autores identificaron los costes farmacológicos en 177 pacientes (65,1%), en 27 EC distintos. En 25 de estos ensayos (92,6 %), se proporcionaron fármacos en ambos brazos (diseño 1 en ilustración 9).

En el estudio de Herledan, no fue posible calcular los costes de 95 pacientes, debido en mayor medida a que recibieron un fármaco experimental en comparación con placebo (n=52; 7 ensayos), o un fármaco experimental que no ha sido aprobado (n=41; 8 ensayos) (diseños 3 y 4 en la ilustración 9).

Ilustración 9. Diseño estudios Herledan (57).

Diseños EC	Brazos del EC		Costes evitados	
	Brazo Experimental	Brazo Control	Brazo Experimental	Brazo Control

Diseño 1	Fármaco A (suministrado sin costes)	Fármaco B (suministrado sin costes)	Coste fármaco B	Coste fármaco B
Diseño 2	Fármaco A (suministrado sin costes)	Fármaco B (no suministrado)	Coste fármaco B	
Diseño 3	Fármaco A (suministrado sin costes)	Placebo (suministrado sin coste)	-	-
Diseño 4	Fármaco A (suministrado sin costes) + Fármaco B (no suministrado)	Fármaco B (no suministrado)	-	-

Los EC asociados a mayor ahorro trataron las siguientes patologías: linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica y macroglobulinemia de Waldenström. La mayoría de los EC que generaron el ahorro tenían promotor comercial (21 de 27 ensayos, 77,8%), similar a nuestro estudio donde 24 de los 27 EC tenían promotor comercial. De los 11 medicamentos utilizados en el estudio, destacan: lenalidomida, bortezomib y rituximab, dado que sus costes fueron responsables del 90,3% del ahorro total.

Se estimó un ahorro total de 5,22M€, en 1.720 ciclos de tratamiento, una media de ahorro por paciente de 15.124€ (345 pacientes que recibieron cualquier medicación). Anualmente el estudio de Herledan, determinó un ahorro medio de 869.615€. Lo que supone un 14,5% del presupuesto de fármacos antitumorales para tumores hematológicos, entre los años 2011 y 2016 en su centro.

Estas patologías, clínicamente, son distintas a las patologías oncológicas tratadas en esta tesis. A pesar de ello, los datos económicos pueden compararse con los presentados en otros estudios, si se ofrecen los costes medios por paciente (para aquellos pacientes en los que realmente ha sido posible el cálculo del coste (57)). Esto nos permite afirmar que el beneficio económico de los EC se ofrece en otras áreas médicas como la hematología.

M. Calvin-Lamas et al(39) determinaron el ahorro producido en EC en cáncer de próstata, durante el periodo de estudio (1996-2013) en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. En el estudio incluyeron 5 EC, todos ellos fase III, multicéntricos e internacionales, con un total de 136 pacientes.

El ahorro total fue de 696.002 €, lo que supone un ahorro medio por EC de 139.200€ y un ahorro medio por paciente de 5.118€. De los 5 EC incluidos de M. Calvin-Lamas, 4 eran promovidos por la industria y uno por promotor no comercial.

En todos los casos, los tratamientos experimentales fueron aportados gratuitamente: Denosumab, Ácido Zoledrónico, Bicalutamida, Leuprorelina y triptorelina. En los ensayos con Denosumab y Ácido Zoledrónico los promotores también aportaron de forma gratuita los suplementos de calcio/vitamina D, cuyo coste fue considerado para el cálculo del ahorro producido. El precio de los medicamentos comercializados se obtuvo a partir del PVP vigente en España en el año de la comercialización del medicamento. En el caso de medicamentos de dispensación hospitalaria, se obtuvieron los precios PVL a partir del cual se adquiriría el producto por el servicio de farmacia (en nuestro estudio, se usaron siempre los precios PVL del año 2020).

Entre las limitaciones del estudio de M. Calvin-Lamas, podemos señalar que se atribuyó el 100% del coste calculado como ahorro para el sistema sanitario, sin descontar la aportación asumida por el paciente, por lo que el ahorro sería ligeramente inferior al calculado. Además, contabilizaron el placebo como coste evitado (ahorro) ya que si el paciente no estuviese incluido en el ensayo, sería tratado con medicación activa, cuyo coste sería asumido por el sistema sanitario (este método también se ha aplicado en otros estudios Lafluer (60)).

En nuestro estudio el ahorro total es muy superior debido a los distintos precios de los fármacos y al número de pacientes incluidos (ahorro total 2.765.581€), siendo el ahorro medio por paciente de 13.024€ y el ahorro medio por paciente en EC de próstata de 28.961€ (59 pacientes). Esta diferencia se debe al marco temporal de los EC del estudio de Calvin-Lamas, donde todavía no se encontraban aprobados las nuevas terapias hormonales que son uno de los pilares del tratamiento del cáncer de próstata y que son de alto coste como hemos descrito en el apartado de resultados y en la tabla de precios (tabla 15). Sin embargo, con este estudio observamos como el beneficio económico derivado de la realización de los EC se produce desde hace años y no es consecuencia del alto precio de los tratamientos actuales, sino, que en la actualidad esos beneficios de mayor magnitud.

M Mañes-Sevilla et al.(38) calcularon los costes de 37 EC en cáncer de mama entre el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016 en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, con un total de 89 pacientes. Para el cálculo del coste de los tratamientos, ajustaron las dosis de los fármacos según el peso y la talla del paciente en el momento de la inclusión en el estudio y usaron las dosis estándar del manual del investigador correspondiente, y

las Guías de Práctica Clínica en Oncología (guías NCCN) para evaluar los tratamientos alternativos fuera del EC.

La mayoría de los estudios en el análisis de Mañes-Sevilla (62%) eran fase III y se incluyeron un total de 17 nuevos productos en investigación. El precio de la medicación se obtuvo a partir del software de farmacia del hospital (Farhos-Gestion) que establecía el precio por miligramo de medicamento del día 1 de enero del año en el que se realizó el estudio (en esta tesis se usaron el precio PVL del año 2020). De esta manera, estimaron un ahorro total de 957.246€, lo que se traduce en un ahorro medio por paciente de 10.756€.

Este estudio es importante porque ha sido una de las bases para nuestro proyecto donde hemos seguido métodos similares, apoyándonos en las guías ESMO, NCCN y SEOM. Además de ajustar las dosis según peso y talla (170cm y 70kg, superficie corporal de 1,82 metros cuadrados, descrito por P.A. Tang (30)), permitiéndonos observar la validez de este método y comparar los resultados, que en nuestro caso son superiores debido principalmente al mayor tiempo de seguimiento.

Francesco Grossi et al.(37) evaluaron el coste de tratamientos administrados en la PCH y en los EC en 2010, en la Unidad de Cáncer de Pulmón del Instituto Nacional para la Investigación del Cáncer en Génova, Italia. Durante 2010, 196 pacientes se trataron de cáncer de pulmón y se administraron 606 ciclos de tratamiento.

El coste total de los tratamientos fue de 799.803€, y las ayudas económicas aportadas por los promotores fueron de 235.965€. Grossi, refiere que, en estos análisis económicos puede influir la tendencia que existe en los EC oncológicos, de incluir pacientes en mejor estado de salud y que se encuentran más motivados a recibir más ciclos de tratamiento, lo que podría sobrestimar el ahorro producido.

Estos resultados son muy inferiores a los de nuestro estudio, donde el coste de los tratamientos no experimentales fue de 1.053.064€, el coste de los tratamientos experimentales de 7.258.633€ y el ahorro en tratamientos de la PCH asumido por los promotores fue de 2.096.275€. Sin embargo, este trabajo extiende los beneficios económicos hacia otras patologías tumorales como el cáncer de pulmón y menciona un

posible sesgo de estos estudios debido a la intrínseca naturaleza del EC al incluir pacientes.

E. Liniker et al(61), analizaron el coste de 357 pacientes oncológicos incluidos en 53 EC entre 2009 y 2010 en Reino Unido. En total, se produjo un ahorro en tratamientos de 388.719 libras en 2009 y 496.556 libras en 2010 (460.519€ y 588.274€ respectivamente). En este artículo, se identificaron las siguientes actividades asociadas al tratamiento del estudio:

- (1) suministro de un medicamento de investigación y costes de farmacia asociados con la dispensación de agentes orales.
- (2) suministro y administración cualquier comparador activo, pero no de placebo.
- (3) tiempo de enfermería para administrar el fármaco, tiempo necesario para administrar del tratamiento de forma ambulatoria ("tiempo de silla de la unidad de día") o como paciente hospitalizado ("días de cama").
- (4) pruebas de imagen y de laboratorio asociadas al estudio.
- (5) visitas clínicas adicionales.

Los costes se calcularon para la fase de tratamiento activo del ensayo, y no se incluyó el seguimiento una vez finalizado el tratamiento. Para todos los protocolos, se identificó un tratamiento estándar (SOC) como el tratamiento que se habría ofrecido a los pacientes si no hubiesen participado en el estudio. Para el cálculo de la dosis se usó una superficie corporal de 1,75 metros cuadrados (lo que difiere ligeramente a la usada en nuestro estudio, 1,82metros cuadrados). Con ello, obtienen unos resultados en términos de coste medio de tratamiento por estudio que varía en un rango de un exceso de gasto de 6.393 libras a un ahorro de 71.480 libras (-7.516 € a +84.031 €).

La estimación del ahorro medio para los ensayos comerciales fue de 320.758 libras (378.911€) en 2009 y 467.554 libras (552.322€) en 2010. Para los ensayos no comerciales el ahorro medio fue de 67.962 libras (80.284€) en 2009 y 29.002 libras (34.260€) en 2010. Teniendo en cuenta el total de pacientes entre ambos tipos de ensayos, el ahorro medio por paciente fue de 4.340 libras (5.127€) por año (alrededor del 90% de los ahorros provenían de EC con promotor comercial).

El número de EC y pacientes analizados por Liniker es superior al de nuestro estudio y contabilizan otros costes asociados a EC que no se identificaron en nuestro proyecto, que respaldan los beneficios económicos de los EC a pesar de añadir otros costes, dado el elevado ahorro derivado de los tratamientos. En el estudio de Liniker destaca el alto valor del ahorro anual, que no se ha descrito en publicaciones similares en el ámbito de la sanidad española. Lo cual parece indicar que pueda haber ciertas diferencias entre países, respecto a lo que las compañías farmacéuticas puedan o no suministrar a los hospitales en la realización de sus estudios. Sin olvidar, que estas variaciones pueden deberse a las distintas legislaciones nacionales en política sanitaria.

La conclusión de Liniker sobre sus datos, y con la que coincidimos con los resultados aportados en nuestro estudio, es la evidencia real para refutar cualquier duda sobre la sobrecarga económica que puedan generar los EC en un hospital. Siendo todo lo contrario, una forma de evitar costes, sin olvidar la importancia de la investigación, la generación de resultados en salud sobre nuevos tratamientos, la formación del personal hospitalario y los beneficios para los pacientes y sociedad.

En un estudio realizado en el Complejo Hospitalario de Navarra, Ferrán Capdevila et al. (29), describieron el coste asociado a 68 pacientes incluidos en distintos EC entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Entre sus conclusiones, se destaca que el coste de pacientes incluidos en EC era un 79% más bajo que el de los pacientes que seguían el tratamiento convencional. Sin embargo, el coste de los procedimientos médicos asociados al tratamiento era un 32% mayor, dando como resultado un rango de coste medio por paciente y estudio entre 8.193 € de exceso de gasto hasta 59.770 € de ahorro. El resultado global fue un ahorro de 981.086€.

En este estudio se identificaron los costes de las visitas clínicas, las interconsultas, sesiones de quimioterapia, los tratamientos y pruebas de imágenes y laboratorio. Para el cálculo de costes, usaron los precios públicos del boletín oficial de Navarra (método similar al de nuestro estudio). Para ajustar la dosis por peso y talla usaron 70kg y una superficie corporal de 1,75 metros cuadrados. En la tabla 52, se muestra el cálculo de los costes de este estudio. Los costes se calcularon para la media de tiempo de seguimiento de los pacientes en el ensayo.

Tabla 52. Costes asociados a EC (F. Capdevila) (29).

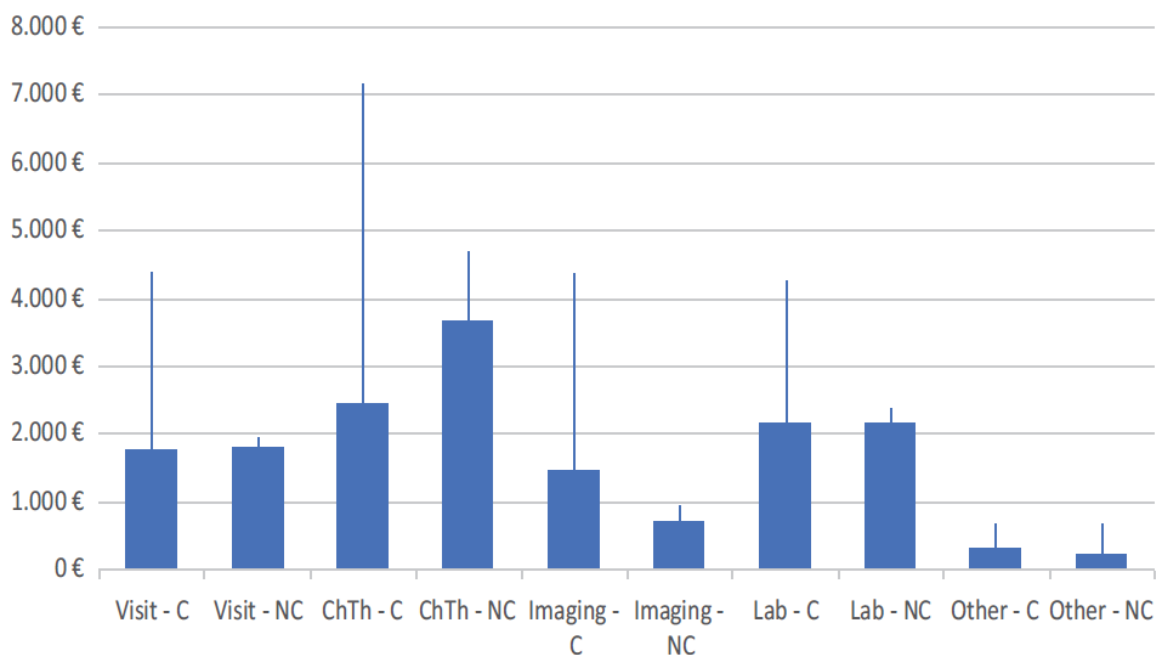
	TTR EC	TTR PCH	Diferencia
Visitas clínicas	628	481	147
Sesiones QT	1188	1188	0
Pruebas imagen	862	431	431
Pruebas laboratorio	1133	791	342
Otras	35	35	0
Tratamientos	0	5760	-5760
Financiación	-3294	0	-3294
Total	552	8686	-8134

QT: quimioterapia; IV: PCH: práctica clínica habitual; TTR: tratamiento; EC: ensayo clínico

Según el estudio de Capdevila, los procedimientos asociados a un mayor coste evitado fueron los tratamientos suministrados por el promotor (también hemos identificado este aspecto en nuestro estudio). El procedimiento asociado a mayor exceso de costes fue la administración de medicación en la unidad oncológica de día, seguido de las pruebas de laboratorio y las visitas médicas, con un total de 113.004€ de exceso. Sin embargo, el ahorro derivado de los tratamientos suministrados por el promotor (342.313€), fue suficiente para cubrir los gastos. Esto se traduce en un ahorro por paciente de 14.248€.

En el estudio de Capdevila, se realizó un gráfico que encontramos a continuación (ilustración 10), donde las barras representan los costes medios por pacientes según los distintos procedimientos de los EC y las líneas los rangos máximos de estos costes.

Ilustración 10. Distribución de los costes en EC comerciales y no comerciales (F. Capdevila) (29).



Visit: visita médica; ChTh: Sesiones de quimioterapia; Imaging: pruebas complementarias de imagen; Lab: pruebas de laboratorio; Other: otros; C: EC comerciales; NC: EC no comerciales.

De esta manera, se identifican que tras los costes en tratamientos (no representados en esta imagen), los costes de las visitas clínicas (visit), los costes de las administraciones de tratamientos (ChTh), los costes en pruebas de laboratorio (Lab) y pruebas de imagen (Imaging) son de relevancia y deberían cuantificarse en futuros estudios si queremos conocer el verdadero impacto económico de los EC.

Con los datos del estudio anterior y teniendo en cuenta que en nuestro trabajo el coste de tratamientos suministrados por el promotor fue de 2.096.275€, parece razonable pensar, que se cubrirían de manera holgada, los posibles excesos de costes en otros aspectos asociados a los EC. Además, nos lleva a pensar que deberían incluirse de manera rutinaria la identificación y el cálculo de los costes asociados a EC por las administraciones hospitalarias para optimizar los presupuestos y los beneficios derivados de la realización de estudios.

Los estudios anteriormente descritos, metodológicamente similares al que hemos realizado, presentan resultados en la misma dirección, si bien, son pocos los que analizan otros costes asociados a EC distintos a los farmacológicos y no se exponen de manera detallada. Destacamos la diferencia observada respecto a nuestro estudio, con los estudios a nivel nacional (29,38,39). Además, se estimó un coste total asociado al desarrollo de 27

EC que oscila entre 8.631.713 y 8.950.630 euros. Con una diferencia entre el coste del tratamiento no experimental y el coste del tratamiento según la PCH de 2.765.581€, que unido al ahorro generado en pruebas complementarias (entre 103.475€ y 149.323€), da lugar a un ahorro medio por paciente entre 13.698€ y 14.014€.

En el estudio de K. Truong (31) se calculó el coste de los tratamientos experimentales que posteriormente fueron aprobados en EC hematológicos en un hospital terciario en Sydney, entre los años 2006 y 2017. Se contabilizaron 14 fármacos que ofrecieron un beneficio económico de 2.474.947€ derivado del acceso precoz a medicación posteriormente aprobada, con un coste total (destacan Venetoclax 1.237.448€ y Obinutuzumab 1.075.213€). Además, 11 fármacos aprobados en distintas indicaciones pero que no se encontraban en la cartera de servicios, produjeron un beneficio potencial de 7.608.975€, destacando: Ibrutinib con un ahorro potencial de 4.720.687€ y Pomalidomida con 1.433.047€. 14 tratamientos aprobados conllevaron un ahorro de 4.193.244€, destacando Rituximab 937.907€ y Brentuximab 595.883€. Lo que se traduce en un ahorro global de 14.277.166€.

En el artículo de K. Ttruong, se menciona que la Australian Clinical Trials Alliance estimó que por cada dólar (0,62€) invertido en la realización de EC, se recuperaron \$5.80 (3,61€) en costes directos de los servicios sanitarios. reforzando la idea de que los costes evitados también se producen como consecuencia de la aprobación de los tratamientos experimentales. Con este estudio resaltamos el beneficio de los EC al ofrecer el acceso precoz a nuevos medicamentos.

E. Walter (34), determinó el impacto económico de los EC con promotor comercial entre los años 2012 y 2017 en Austria. Concluyendo que, por cada euro invertido en EC por la industria, se generó 1,95 € para la economía del país. En nuestro estudio podemos aproximar este escenario dado que, el coste de los tratamientos no experimentales fue de 1.053.064€ y el ahorro derivado de la aportación de tratamientos aprobados por los promotores fue de 2.096.275€, por tanto, podríamos considerar que por cada 1€ invertido por el hospital en tratamientos en EC, los promotores comerciales asumieron 2,22€. Además, el coste de los tratamientos de la PCH habría sido de 3.818.645€, de forma que por cada 1€ invertido en tratamientos no experimentales en EC, se produjo un ahorro en tratamiento de la PCH de 2,63€. Finalmente, en nuestro estudio estimamos un ahorro en pruebas complementarias que fueron externalizadas de nuestro hospital entre 160.174€ y

238.061€, de forma que por cada 1€ invertido pruebas complementarias se produjo un ahorro en pruebas complementarias entre 0,84€ y 1€.

En la línea de lo indicado por Walter, es importante resaltar el impacto positivo de la investigación clínica realizada por la industria farmacéutica sobre la economía de un país y el desarrollo de I+D.

O. Uecke et al.(62), en su estudio económico sobre consideraciones para investigadores y gerentes de hospitales, apelan a los administradores de hospitales a evaluar económicamente los EC y los costes extraordinarios que conllevan (costes fuera de la PCH o debidos a procedimientos extraordinarios). De forma que es esencial, que estos costes estén debidamente presupuestados y que sean sufragados y cubiertos por los fondos provenientes de los promotores. Si estos costes no están cubiertos, las administraciones deben negociar para obtener esos fondos.

Además, sugieren que, para el mantenimiento de la actividad investigadora en los hospitales y la motivación de los propios profesionales sanitarios, los investigadores deberían ser capaces de asignar y distribuir fondos de terceros dentro de sus departamentos, por ejemplo, para la investigación interna, la formación o contratación. Finalmente, sugieren que dado que los EC, suponen un beneficio económico, los administradores deberían crear un sistema de incentivos financieros para profesionales activos en la investigación. Recordemos que este artículo se encuadra dentro del sistema de salud de Alemania, y algunas de estas ideas, difícilmente podrían ser válidas en nuestro sistema. Sin embargo, nos quedamos con la idea central del artículo, donde se propone realizar un mayor y mejor control de los gastos para aumentar los beneficios o, mejor dicho, para disminuir los costes hospitalarios de la realización de EC, idea con la que se ha realizado este proyecto.

A lo largo de la discusión se han sucedido distintos artículos con numerosos datos, que pretendemos homogeneizar y simplificar en unas breves líneas. En el ámbito nacional, en los EC de cáncer de mama, Mañes-Sevilla et al. estimaron un ahorro por paciente de 10.756 €, Calvin-Lamas et al. describió un ahorro medio de 5.118 € por paciente en cáncer de próstata y D. Capdevila estimó el ahorro medio por paciente en 14.428€. En el ámbito internacional, analizando EC de distintas patologías tumorales, F. D'Ambrosio (Nápoles) describió un ahorro medio de 5.487€ por paciente (principal patología tumoral fue

melanoma) y Liniker (Reino Unido) de 5.127€. Herledan en hematología estimó un ahorro de 15.124€ por paciente (el mayor descrito hasta el momento) y K. Truong en la misma área, estimó un ahorro total de 4.193.244€ en tratamientos que se encontraban aprobados en el momento del estudio. En nuestro trabajo en un hospital terciario (Hospital Clínico San Carlos) describimos un ahorro medio en tratamiento por paciente en EC de tumores de vejiga y vías urinarias de 4.377€, en tumores de próstata de 28.961€ y en tumores gastrointestinales de 7.057€, unido al ahorro medio por paciente en pruebas complementarias entre 674€ y 990€ (ahorro total de 103.475€ y 149.323€). Igualmente describimos un ahorro producido por los tratamientos aprobados suministrados por los promotores de 2.096.275€ y un ahorro potencial de tratamiento que recibieron aprobación posteriormente de 5.346.400€.

La conclusión a la que nos lleva los resultados de los estudios previos y los ofrecidos por esta tesis, es a afirmar que los EC con medicamentos producen beneficios económicos para las administraciones de los hospitales y acceso precoz a medicación innovadora que a su vez produce un elevado coste evitado. Es esencial analizar económicamente los EC y los costes extraordinarios que puedan conllevar derivado de los procedimientos de estudio (aumento de visitas clínicas, pruebas complementarias...), de manera, que estos costes estén debidamente presupuestados y sean cubiertos por los promotores.

5.2. Limitaciones del estudio y validez

- **Sesgo de selección:** vienen derivados de los criterios de inclusión/exclusión y de los EC seleccionados. En este estudio, se han incluido todos los EC iniciados y con reclutamiento de pacientes en el periodo de estudio, pero solo se han seleccionado tres grupos tumorales específicos. Sin embargo, sabemos que otros tipos de cáncer como el de mama o el de pulmón son muy frecuentes y cuentan con numerosos EC en nuestro centro. El motivo principal para no incluir esos ensayos fue el de ampliar el conocimiento de los costes en EC hacia otro tipo de patologías de las ya previamente descritas en la literatura.

También destacamos que 2 ensayos corresponden a los años 2017-2018 que iniciaron su reclutamiento tardíamente. En ellos, se incluyen pocos pacientes con corto periodo de seguimiento, que actualmente, continúan en tratamiento e

incluyen más personas, de manera que se ha infraestimado el coste de éstos. Por último, hay que destacar que todavía hay pacientes que continúan en tratamiento en los distintos EC incluidos (25 pacientes), por lo que el coste global se encuentra infraestimado.

Desde el departamento de Ensayos Clínicos del servicio de Oncología Médica, recibimos todo el apoyo necesario y la seguridad, de que el listado de pacientes y EC incluía sin error al total de pacientes en estudio, por lo cual, no esperamos que exista sesgo en este aspecto.

- **Sesgos de información:** vienen derivados de las fuentes de información y de los instrumentos de medida. En primer lugar, destacar que el documento fuente, es decir, la historia clínica del paciente, se encuentra recogida a papel y bolígrafo.

A pesar del riguroso trabajo que se realiza por parte del área de documentación del hospital, algunas historias estaban pérdidas o incompletas. Asimismo, hay que destacar la caligrafía de los médicos que en muchas ocasiones dificultaba el proceso de recogida de datos, incluyendo, que es posible que ciertas pruebas complementarias de menos relevancia o con resultados anodinos, como analíticas o electrocardiogramas, no quedasen bien reflejadas en las historias clínicas y, por tanto, su contabilización no habría sido posible.

Respecto a la cuantificación del coste asociado a EC, se debe mencionar que solo se ha tenido en cuenta los costes directos de medicación de estudio y pruebas complementarias. No se han incluido otros costes asociados de mayor complejidad, debido a la difícil identificación, caracterización y cálculo. Es el caso del coste del personal (médico, enfermería, auxiliares de enfermería, personal de las unidades hospitalarias de tratamiento o personal de farmacia), coste de las instalaciones y coste de las reacciones adversas y visitas a urgencias por efectos adversos asociados a tratamientos dentro de un EC.

Por tanto, con los datos de este estudio no es posible calcular de manera exacta cual sería el coste real de la participación de un paciente en EC. Sería deseable poder ampliar este estudio para mejorar la precisión de nuestros cálculos, en este tema de relevancia social y económica. A pesar de las limitaciones, nuestro

estudio describe los costes asociados al desarrollo de EC en distintas patologías oncológicas, apoyando y ampliando los datos y resultados de otros estudios similares, tanto en el ámbito nacional e internacional.

El precio de los medicamentos corresponde al PVL, a fecha del año 2020 y el de las pruebas complementarias, es el correspondiente a los proporcionados por las comunidades autónomas mencionadas, en los años 2018 y 2019. De forma que no se ha tenido en cuenta, la variación sufrida en el precio de pruebas y medicación durante el periodo de estudio. La estimación del ahorro (coste evitado) se ha hecho teniendo en cuenta una dosis fija ajustada por peso y talla predeterminadas.

Se ha calculado el precio de las dosis totales usadas en los distintos fármacos, sin tener en cuenta los posibles envases utilizados, y por tanto, realizando una estimación que potencialmente puede infraestimar el coste real, (envases abiertos, perdidos, caducados...).

Sin embargo, si se ha tenido en cuenta la suspensión temporal de medicación o de algún principio activo, acercándonos más, hacia un coste real.

En el cálculo del coste evitado en cáncer de próstata, se atribuyó el 100% del coste calculado como coste evitado para el sistema sanitario, sin descontar la aportación asumida por el paciente, por lo que el ahorro sería ligeramente inferior al calculado. En estos ensayos se usa medicación que no es de dispensación hospitalaria y que igualmente, no es proporcionada por el promotor del estudio, como es el caso de los corticoides. Por tanto, el paciente asumiría una pequeña parte del coste, sin embargo, éste es mínimo, como se observa en la tabla 15.

Otra limitación importante a destacar, es que se asumió para el cálculo del coste según PCH, el mismo periodo de tiempo que los pacientes han sido tratados en el EC. En los EC los pacientes están más motivados a recibir más ciclos de tratamiento y se seleccionan pacientes con unas características específicas. Sin embargo, dado que los pacientes se comparaban con ellos mismo en los dos escenarios, es difícil creer que esto pueda ocasionar grandes diferencias en los resultados.

De manera global, se encuentra infraestimado los costes asociados a tratamiento experimentales por la falta de precio de fármacos en investigación como consecuencia de no haber completado aún su desarrollo o de estar en vías de aprobación y/o establecimiento de precio de mercado. Si esos fármacos reciben aprobación, se podría calcular el coste de las dosis recibidas por los pacientes, lo que aumentaría el coste de los tratamientos experimentales en los EC, aumentando la diferencia de los costes respecto a la PCH, y el ahorro generado.

- **Validez:** Dado el alto número de pacientes incluidos en el estudio y los costes alcanzados, parece posible afirmar que estos datos son extrapolables a otros hospitales similares en el ámbito nacional y dentro del mismo tipo de patología tumoral.

El coste en pruebas complementarias que contempla dos escenarios administrativos distintos, permite dar validez externa a los resultados obtenidos a lo largo del territorio español y en otros países que puedan presentar precios similares. Los EC proporcionan el acceso precoz a tratamientos que acabarán siendo aprobadas y formarán parte de la práctica clínica. Este hecho, confirmado en nuestro trabajo y en otros como el estudio de E. Walter (34), es extrapolable a todos los EC en cualquier escenario geográfico e independiente del sistema de salud en el que se realice.

Solucionar las limitaciones más importantes de este estudio, es decir, aumentar la estimación de costes incluyendo otros aspectos de los EC, a pesar de ser muy deseable, requiere una inversión de recursos muy amplia. Los costes asociados a reacciones adversas y su identificación son de gran dificultad. Requiere la completa interconexión entre distintos servicios médicos y a escalas distintas (atención primaria, urgencias, especialistas...). Además, de la informatización completa y acceso a distintas bases de datos que actualmente parece irrealizable.

Estimar el coste de visitas clínicas, personal de enfermería, sesiones de quimioterapia y otros procesos, es muy laborioso. Los costes de éstos dentro de un sistema público no están descritos de forma clara y en algunos casos no se encuentran identificados de

manera individualizada (como pudimos comprobar al intentar extraer costes reales de procedimientos dentro de nuestro propio hospital).

5.3. Aportaciones del estudio

- Este estudio ha permitido conocer y analizar el coste en medicamentos y pruebas complementarias de los EC realizados en nuestro hospital y su distribución en función de las patologías.
- Se ha descrito y aplicado un método para calcular el coste de los EC que se puede extender hacia otras patologías y hacia EC en otras áreas médicas.
- Cuantificar el coste evitado (ahorro) en medicamentos y pruebas complementarias ha permitido conocer el impacto económico de los costes directos asociados a EC en nuestro medio hospitalario. Y realizar una estimación del coste evitado por el tratamiento y seguimiento de los pacientes.
- Se han identificado el acceso precoz a tratamiento experimental que actualmente se encuentra aprobado y el potencial coste evitado (ahorro) producido por estos medicamentos.
- Se confirma en el ámbito nacional, los beneficios económicos para las direcciones hospitalarias de la inversión de recursos en EC. Así como se reafirma, en el ámbito internacional y nacional, la necesidad de aportar más datos sobre costes asociados a EC.

Por todo ello, el presente trabajo, destaca por describir costes adicionales a los tratamientos y establecer un método a seguir por estudios en la materia. A la vez, que identifica nueva nuevas líneas futuras a seguir en la estimación de costes asociados a EC. Destacamos, la cuantificación y aproximación de costes en los procesos de visitas clínicas

y administración de tratamiento, que son, los sugeridos por otros autores (29), junto con las pruebas complementarias, como los más costosos asociados a tratamientos en EC.

5.4. Líneas futuras

- Ampliar los estudios de costes a otras patologías tumorales y a otras áreas médicas.
- Incluir en futuros estudios, la cuantificación y la estimación de otros costes asociados a EC tales como las visitas médicas o el coste de administración de tratamiento en las unidades de día/oncología.
- Realizar estudios de costes indirectos asociados al cáncer, así como estudios de coste efectividad y coste utilidad en oncología.
- Estudiar el coste de EC con productos sanitarios.
- Desde el punto de vista de la gestión, habría que incluir de manera rutinaria el cálculo de los costes asociados a los procedimientos sanitarios, tanto dentro como fuera de un EC.

6. CONCLUSIÓN

6. Conclusiones:

1. La realización de ensayos clínicos con medicamentos en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre los años 2014 y 2020 en Oncología, en las áreas de tumores de vejiga, próstata y gastrointestinales, produce ahorro económico y en términos de coste evitado para el hospital y el Sistema Nacional de Salud.
2. El mayor ahorro asociado a los procedimientos analizados, se produce en los tratamientos farmacológicos, el área oncológica que mayor ahorro ha producido son los tumores de próstata (las áreas analizadas son vejiga, próstata y gastrointestinal).
3. Además del ahorro en tratamientos que se encontraban aprobados en el momento del estudio y el ahorro en pruebas complementarias, se produce un ahorro potencial (medicación que no se encontraba aprobado en el momento del estudio para la patología del EC, pero que actualmente si está aprobada en esa indicación), y un acceso precoz a medicación experimental.
4. El ahorro derivado de los tratamientos experimentales que posteriormente fueron aprobados, es mayor al ahorro de los tratamientos de la PCH. Y ambos costes (el coste derivado de los tratamientos experimentales que actualmente se encuentran aprobados y el coste de tratamientos que en el momento del estudio se encontraban aprobados), superan de manera muy amplia el coste de tratamiento y seguimiento de los pacientes en la práctica clínica.
5. La externalización de las pruebas complementarias a centros privados produce un ahorro en términos de costes evitados, que es superior al posible aumento del coste en pruebas complementarias en el EC derivado del control más estrecho de los pacientes.
6. La prueba complementaria que mayor coste asociado conlleva debido a su precio y su frecuencia de realización son los TAC.

7. Los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para afirmar que la realización de EC con medicamentos en el Sistema Nacional de Salud ofrece beneficios económicos en términos de costes evitados (ahorro), sin olvidar, los beneficios para los pacientes, y beneficios para la formación del personal médico y de enfermería hospitalario. Así como el beneficio social derivado del avance en la investigación médica.

7.BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía:

1. Núm. Disposición 14082 del BOE núm. 307 de 2015 [Internet]. Boletín Oficial Del Estado. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD 14082; 2015. Available from: <http://www.boe.es>
2. EUROPEA EPEYECDLU. REGLAMENTOS REGLAMENTO (UE) N o 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. 2014.
3. Llopis CC. Norms of a good clinical practice [Internet]. Vol. 17, FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria. 2010. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos Documento aprobado por la [Internet]. 2013. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/pro-puesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>
5. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. What is an efficient health intervention in Spain in 2020? Gac Sanit. 2020 Mar 1;34(2):189–93.
6. Best P. BDMetrics Datos y Análisis 13ª Publicación Introducción. 2013.
7. Cancer.gov. cancer.gov [Internet]. [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber/fases-de-los-estudios-clinicos.html>
8. Madrid C de. HCSC nosotros [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/hospital/clinicosancarlos/nosotros>
9. CARTOLANO SCDE. Bancos De Datos Juridicos [Internet]. Informática y Derecho. 1994 [cited 2021 Nov 10]. p. 731–5. Available from: <http://eprints.rclis.org/24065/>

10. Minutos 20. Ranking mejores hospitales de España [Internet]. [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://www.20minutos.es/salud/ranking-mejores-hospitales-espana-2021-4710237/>
11. Sanitarios AE de M y P. Memoria año 2020 de la AEMPS [Internet]. eSPAÑA; 2020. Available from: <https://www.aemps.gob.es>
12. Sociedad española de oncología médica. Cifras del cancer en españa 2020 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020. Available from: www.seom.org
13. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
14. NIH. National Cancer Institute [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 3]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/common-cancers#:~:text=The most common type of,are combined for the list.>
15. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(12):1165–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70442-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70442-X)
16. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438–47.
17. Camps C D-REBXTMMA. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019;21(6):729–34. Available from: <https://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>
18. Diario medico. Nace “OncoValor” para medir la relación coste-beneficio de las terapias oncológicas [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://www.diariomedico.com/medicina/oncologia/politica/nace-oncovalor-para-medir-la-relacion-coste-beneficio-de-las-terapias-oncologicas.html>

19. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Datos de facturación de Receta Médica [Internet]. 2022. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2021.htm>
20. Sanitarios SG de F y PSSG de F y P. Facturación De Recetas Médicas Del Sistema Nacional De Salud Por Comunidades Autónomas. 2021.
21. Sanidad DG de GEF y FC de. Resumen de Gasto en la Comunidad de Madrid Periodo analizado hasta septiembre 2021 respecto al mismo periodo del año anterior. 2021.
22. Farmacia SG. Memorias año 2019 Subdirección General Farmacia y Productos Sanitarios. 2019.
23. Spiro HM. Mammon and medicine. The rewards of clinical trials. *JAMA*. 1986 Mar;255(9):1174–5.
24. Lind SE. Finder's fees for research subjects. *N Engl J Med*. 1990 Jul;323(3):192–5.
25. Shimm DS, Spece RGJ. Industry reimbursement for entering patients into clinical trials: legal and ethical issues. *Ann Intern Med*. 1991 Jul;115(2):148–51.
26. Emanuel EJ, Schnipper LE, Kamin DY, Levinson J, Lichter AS. The costs of conducting clinical research. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4145–50.
27. Segú L, Consultoría D. Medicamentos : ¿ Sólo un problema económico ?¿ Sólo un problema de los clínicos ? 2011.
28. García-Pavía P, García Pérez J, García Rodríguez D, González Mirelis J, García Puig J. Cost savings derived from the participation in clinical trials. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2002;202(2):66–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565\(02\)70987-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565(02)70987-9)
29. Capdevila F, Vera R, Ochoa P, Galbete A, Sanchez-Iriso E. Cancer Clinical Trials: Treatment Costs Associated With a Spanish National Health System Institution. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53(5):641–7.

30. Tang PA, Hay AE, O'Callaghan CJ, Mittmann N, Chambers CR, Pater JL, et al. Estimation of drug cost avoidance and pathology cost avoidance through participation in NCIC clinical trials group phase III clinical trials in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(February):S7–13.
31. Truong K, Kwan YL, Nigro L, Huseincehajic A, Trotman J. Retrospective pharmaceutical financial benefits and cost avoidance analysis of clinical trial participation in the Australian haematology setting. *Intern Med J*. 2019;49(9):1092–8.
32. Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2010;31(6):524–9.
33. Shen LJ, Chou H, Huang CF, Chou GM, Chan WK, Wu FLL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011;32(4):485–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2011.04.003>
34. Walter E, Eichhober G, Voit M, Baumgartner C, Celedin A, Holzhauser C, et al. Economic impact of industry-sponsored clinical trials of pharmaceutical products in Austria. *J Med Econ* [Internet]. 2020;23(6):566–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1728977>
35. Tran DT, Akpınar I, Fedorak RN, Jonsson E, Mackey JR, Richer L, et al. The Economic Contribution of Industry-Sponsored Pharmaceutical Clinical Trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):404–14.
36. Akpınar I, Ohinmaa A, Thording L, Tran DT, Fedorak RN, Richer L, et al. The Costs of Industry-Sponsored Medical Device Clinical Trials in Alberta. *PharmacoEconomics - Open* [Internet]. 2019;3(4):591–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0137-0>
37. Grossi F, Genova C, Gaitan ND, Dal Bello MG, Rijavec E, Barletta G, et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the national health service: A retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer* [Internet]. 2013;81(2):236–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.021>

38. Mañes-Sevilla M, Romero-Jiménez R, Herranz-Alonso A, Sánchez-Fresneda M, Gonzalez-Haba E, Collado-Borrel R, et al. Drug cost avoidance in clinical trials of breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1099–104.
39. Calvin-Lamas M, Portela-Pereira P, Rabuñal-Alvarez MT, Martínez-Brejjo S, Martín-Herranz MI, Gómez-Veiga F. Drug cost avoidance in prostate cancer clinical trials. *Actas Urol Esp*. 2015;39(9):553–7.
40. Martin-Richard M, Custodio A, García-Girón C, Grávalos C, Gomez C, Jimenez-Fonseca P, et al. Seom guidelines for the treatment of gastric cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):996–1004.
41. Aranda E, Aparicio J, Alonso V, Garcia-Albeniz X, Garcia-Alfonso P, Salazar R, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):972–81.
42. Cassinello J, Arranz J, Piulats JM, Sánchez A, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):57–68.
43. Lázaro M, Gallardo E, Doménech M, Pinto, del Alba AG, Puente J, et al. SEOM Clinical Guideline for treatment of muscle-invasive and metastatic urothelial bladder cancer (2016). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(12):1197–205.
44. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(August):iii40–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu223>
45. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(9):1119–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
46. Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, Bruins HM, De Reijke TM, De Santis M, et al. EAU–ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer—an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. *Ann Oncol*. 2019;30(11):1697–727.

47. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2014;25(April 2002):iii1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
48. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(August):v38–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
49. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico A V., Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate cancer, version 2.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(5):479–505.
50. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon cancer, Version 2.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(3):329–59.
51. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Clinical practice guidelines in oncology. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018;16(3):310–20.
52. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2020;18(3):329–54.
53. Sanitarios AE de M y P. Nomenclator [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclator.html>
54. España G de. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aemps [Internet]. 2012;2012(20/03/2013):21–9. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
55. BOE 71/2009. Boletín Oficial del Estado. Boletín Of del Estado. 2009;157(III):61561–7.

56. Institucionales A de CL y R. Orden por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la comunidad de madrid. 2015; Available from: <http://www.madrid.org/ICMdownload/NOUDM.pdf>
57. Herledan C, Ranchon F, Schwiertz V, Baudouin A, Karlin L, Ghesquières H, et al. Drug cost savings in phase III hematological oncology clinical trials in a university hospital. *Hematol Oncol*. 2020;38(4):576–83.
58. Sanidad M de. BIFIMED [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>
59. D’Ambrosio F, De Feo G, Botti G, Capasso A, Pignata S, Maiolino P, et al. Clinical trials and drug cost savings for Italian health service. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1–7.
60. LaFleur J, Tyler LS SR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Heal*. 2004;61:27–32.
61. Liniker E, Harrison M, Weaver JMJ, Agrawal N, Chhabra A, Kingshott V, et al. Treatment costs associated with interventional cancer clinical trials conducted at a single UK institution over 2 years (2009-2010). *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(8):2051–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.495>
62. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev*. 2008;33(2):103–12.

8.COMUNICACIONES/PUBLICACIONES

8. Comunicaciones/publicaciones derivadas del estudio:

1. Comunicación presentada en formato póster al XXXI Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacología Clínica; 22 a 24 de marzo de 2022.
 - Analysis of Extraordinary Costs in Oncology Clinical Trials: Is There an Impact for the Health System?
Oliver Astasio González, Dra. Mar García Arenillas, Dr. Emilio Vargas Castrillón, Dr. Antonio Portolés Pérez.

2. Comunicación presentada en formato póster en el XV Congreso de la Asociación Europea para la Farmacología Clínica y Terapéutica (EACPT); 25 a 28 de junio de 2022, Atenas, Grecia.
 - Analysis of Extraordinary Costs in Oncology Clinical Trials: Is There an Impact for the Health System?
Oliver Astasio González, Dra. Mar García Arenillas, Dr. Emilio Vargas Castrillón, Dr. Antonio Portolés Pérez.

9.ANEXOS

9. Anexos:

A. Anexo de variables:

Instrumento: CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ENSAYO														
1	Record ID	texto												
2	CÓDIGO PROTOCOLO <i>Codigo CEIm (sin letras)</i>	texto												
3	EUDRACT	texto												
4	PATOLOGÍA	texto <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">BIOPORTAL:MEDDRA</td> <td style="width: 50%;">BIOPORTAL:MEDDRA</td> </tr> </table>	BIOPORTAL:MEDDRA	BIOPORTAL:MEDDRA										
BIOPORTAL:MEDDRA	BIOPORTAL:MEDDRA													
5	PATOLOGÍA SUBTIPO	notas												
6	Estrategia terapéutica	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Neoadyuvancia</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Adyuvancia</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Enfermedad avanzada</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Otra</td> </tr> </table>	0	Neoadyuvancia	1	Adyuvancia	2	Enfermedad avanzada	3	Otra				
0	Neoadyuvancia													
1	Adyuvancia													
2	Enfermedad avanzada													
3	Otra													
7	Línea de tratamiento	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>1°</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2°</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3° y sucesivas</td> </tr> </table>	1	1°	2	2°	3	3° y sucesivas						
1	1°													
2	2°													
3	3° y sucesivas													
8	TIPO PROMOTOR	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Comercial</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>No comercial</td> </tr> </table>	0	Comercial	1	No comercial								
0	Comercial													
1	No comercial													
9	FASE DEL ENSAYO	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>I</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>I/II</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>II</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>III</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>IV</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Extensión</td> </tr> </table>	1	I	2	I/II	3	II	4	III	5	IV	6	Extensión
1	I													
2	I/II													
3	II													
4	III													
5	IV													
6	Extensión													
10	CONTROL	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>CONTROLADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO CONTROLADO</td> </tr> </table>	0	CONTROLADO	1	NO CONTROLADO								
0	CONTROLADO													
1	NO CONTROLADO													
11	ALEATORIZACIÓN	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>ALEATORIZADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO ALEATORIZADO</td> </tr> </table>	0	ALEATORIZADO	1	NO ALEATORIZADO								
0	ALEATORIZADO													
1	NO ALEATORIZADO													
12	ENMASCARAMIENTO	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>ENMASCARADO</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>NO ENMASCARADO</td> </tr> </table>	0	ENMASCARADO	1	NO ENMASCARADO								
0	ENMASCARADO													
1	NO ENMASCARADO													
13	SI ES ENMASCARADO	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Simple ciego</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Doble ciego</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Triple ciego</td> </tr> </table>	0	Simple ciego	1	Doble ciego	2	Triple ciego						
0	Simple ciego													
1	Doble ciego													
2	Triple ciego													
14	PLACEBO	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> </table>	1	Si										
1	Si													

		0 No										
15	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Incomplete</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete				
0	Incomplete											
1	Unverified											
2	Complete											
Instrumento: MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN												
16	Medicamento en investigación autorizado <i>autorizado en ESPAÑA</i>	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>No</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Placebo</td> </tr> </table>	1	Si	2	No	3	Placebo				
1	Si											
2	No											
3	Placebo											
17	Principio activo	texto										
18	En caso de autorizado, indique	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Misma indicación</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Distinta patología oncológica</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Patología no oncológica</td> </tr> </table>	0	Misma indicación	1	Distinta patología oncológica	2	Patología no oncológica				
0	Misma indicación											
1	Distinta patología oncológica											
2	Patología no oncológica											
19	Principio activo <i>En caso de no disponible, completar el campo inferior</i>	<p>texto</p> <table border="1"> <tr> <td>BIOPORTAL:RXNORM</td> <td>BIOPORTAL:RXNORM</td> </tr> </table>	BIOPORTAL:RXNORM	BIOPORTAL:RXNORM								
BIOPORTAL:RXNORM	BIOPORTAL:RXNORM											
20	Principio activo (EN CASO DE NO COMERCIALIZADO)	texto										
21	Identificación interna medicamento investigación	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>MI1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>MI2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>MI3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>MI4</td> </tr> </table>	1	MI1	2	MI2	3	MI3	4	MI4		
1	MI1											
2	MI2											
3	MI3											
4	MI4											
22	Tipo medicamento en investigación	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Experimental</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Comparador</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ambos</td> </tr> </table>	0	Experimental	1	Comparador	2	Ambos				
0	Experimental											
1	Comparador											
2	Ambos											
23	Suministro por promotor	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No						
1	Si											
0	No											
24	En caso de Suministro por promotor , señale:	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Experimental</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Control</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ambos</td> </tr> </table>	0	Experimental	1	Control	2	Ambos				
0	Experimental											
1	Control											
2	Ambos											
25	Vía administración	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Oral</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Intramuscular</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Intravenoso</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Subcutaneo</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Otro</td> </tr> </table>	1	Oral	2	Intramuscular	3	Intravenoso	4	Subcutaneo	5	Otro
1	Oral											
2	Intramuscular											
3	Intravenoso											
4	Subcutaneo											
5	Otro											
26	Otras vías de administración	notas										
27	Dosis (por administración)	texto										
28	Unidades dosis	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Otra</td> </tr> </table>	0	Otra								
0	Otra											

		<table border="1"> <tr><td>1</td><td>mg</td></tr> <tr><td>2</td><td>g</td></tr> <tr><td>3</td><td>UI</td></tr> <tr><td>4</td><td>mg/ml</td></tr> <tr><td>5</td><td>µg</td></tr> <tr><td>6</td><td>µl</td></tr> <tr><td>7</td><td>l</td></tr> <tr><td>8</td><td>mg/Kg</td></tr> <tr><td>9</td><td>mg/m2</td></tr> </table>	1	mg	2	g	3	UI	4	mg/ml	5	µg	6	µl	7	l	8	mg/Kg	9	mg/m2		
1	mg																					
2	g																					
3	UI																					
4	mg/ml																					
5	µg																					
6	µl																					
7	l																					
8	mg/Kg																					
9	mg/m2																					
29	Existe Dosis de carga	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Si</td></tr> <tr><td>0</td><td>No</td></tr> </table>	1	Si	0	No																
1	Si																					
0	No																					
30	Especificar dosis carga	texto																				
31	Unidades dosis carga	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>Desconocido</td></tr> <tr><td>1</td><td>mg</td></tr> <tr><td>2</td><td>g</td></tr> <tr><td>3</td><td>UI</td></tr> <tr><td>4</td><td>mg/ml</td></tr> <tr><td>5</td><td>µg</td></tr> <tr><td>6</td><td>µl</td></tr> <tr><td>7</td><td>l</td></tr> <tr><td>8</td><td>mg/Kg</td></tr> <tr><td>9</td><td>mg/m2</td></tr> </table>	0	Desconocido	1	mg	2	g	3	UI	4	mg/ml	5	µg	6	µl	7	l	8	mg/Kg	9	mg/m2
0	Desconocido																					
1	mg																					
2	g																					
3	UI																					
4	mg/ml																					
5	µg																					
6	µl																					
7	l																					
8	mg/Kg																					
9	mg/m2																					
32	Administración por ciclos	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Si</td></tr> <tr><td>0</td><td>No</td></tr> </table>	1	Si	0	No																
1	Si																					
0	No																					
33	Frecuencia de admon/ciclo	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>d1/ciclo</td></tr> <tr><td>1</td><td>d1 y 8 /ciclo</td></tr> <tr><td>2</td><td>d1, 8 y 15/ciclo</td></tr> <tr><td>3</td><td>d1, 8, 15 y 28/ciclo</td></tr> <tr><td>4</td><td>otra</td></tr> </table>	0	d1/ciclo	1	d1 y 8 /ciclo	2	d1, 8 y 15/ciclo	3	d1, 8, 15 y 28/ciclo	4	otra										
0	d1/ciclo																					
1	d1 y 8 /ciclo																					
2	d1, 8 y 15/ciclo																					
3	d1, 8, 15 y 28/ciclo																					
4	otra																					
34	En caso de "otra frecuencia",	texto																				
35	Definición de fin de tratamiento	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo</td></tr> <tr><td>2</td><td>Hasta progresión</td></tr> </table>	1	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo	2	Hasta progresión																
1	Determinado por número de ciclos o periodo de tiempo																					
2	Hasta progresión																					
36	Nº de ciclos (previsto protocolo)	texto																				
37	Duración ciclo (días) <i>días</i>	texto																				
38	Otras frecuencias de admon	texto																				
39	Duración tratamiento	texto																				
40	Section Header: <i>Form Status</i>	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>Incomplete</td></tr> </table>	0	Incomplete																		
0	Incomplete																					

	Complete?	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	1	Unverified	2	Complete												
1	Unverified																	
2	Complete																	
Instrumento: ESQUEMA DE TRATAMIENTO EC																		
41	Numero de ramas	texto																
42	Descripcion ramas	notas																
43	Tipo de esquema	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Esquema único</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Inducción + mantenimiento</td> </tr> </table>	1	Esquema único	2	Inducción + mantenimiento												
1	Esquema único																	
2	Inducción + mantenimiento																	
44	Inducción	notas																
45	Mantenimiento	notas																
46	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Incomplete</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete										
0	Incomplete																	
1	Unverified																	
2	Complete																	
Instrumento: TRATAMIENTO HABITUAL																		
47	Principio activo	<table border="1"> <tr> <td>BIOPORTAL:RXNORM</td> <td>BIOPORTAL:RXNORM</td> </tr> </table>	BIOPORTAL:RXNORM	BIOPORTAL:RXNORM														
BIOPORTAL:RXNORM	BIOPORTAL:RXNORM																	
48	Fármacos no reconocidos	texto																
49	Identificación interna medicamento SOC	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>SOC1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>SOC2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>SOC3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>SOC4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>SOC5</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>SOC6</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>SOC7</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>SOC8</td> </tr> </table>	1	SOC1	2	SOC2	3	SOC3	4	SOC4	5	SOC5	6	SOC6	7	SOC7	8	SOC8
1	SOC1																	
2	SOC2																	
3	SOC3																	
4	SOC4																	
5	SOC5																	
6	SOC6																	
7	SOC7																	
8	SOC8																	
50	Vía administración	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Oral</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Intramuscular</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Intravenoso</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Intratecal</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Subcutáneo</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>Otro</td> </tr> </table>	1	Oral	2	Intramuscular	3	Intravenoso	4	Intratecal	5	Subcutáneo	6	Otro				
1	Oral																	
2	Intramuscular																	
3	Intravenoso																	
4	Intratecal																	
5	Subcutáneo																	
6	Otro																	
51	Otras vías de administración	notas																
52	Dosis de carga (si la hubiera)	texto																
53	Unidades (dosis carga)	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Otra</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>g</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>UI</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>mg/ml</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>µg</td> </tr> </table>	0	Otra	1	mg	2	g	3	UI	4	mg/ml	5	µg				
0	Otra																	
1	mg																	
2	g																	
3	UI																	
4	mg/ml																	
5	µg																	

		<table border="1"> <tr><td>6</td><td>µl</td></tr> <tr><td>7</td><td>l</td></tr> <tr><td>8</td><td>mg/Kg</td></tr> <tr><td>9</td><td>mg/m2</td></tr> </table>	6	µl	7	l	8	mg/Kg	9	mg/m2												
6	µl																					
7	l																					
8	mg/Kg																					
9	mg/m2																					
54	Dosis mantenimiento	texto																				
55	Unidades (dosis mantenimiento)	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>Otra</td></tr> <tr><td>1</td><td>mg</td></tr> <tr><td>2</td><td>g</td></tr> <tr><td>3</td><td>UI</td></tr> <tr><td>4</td><td>mg/ml</td></tr> <tr><td>5</td><td>µg</td></tr> <tr><td>6</td><td>µl</td></tr> <tr><td>7</td><td>l</td></tr> <tr><td>8</td><td>mg/Kg</td></tr> <tr><td>9</td><td>mg/m2</td></tr> </table>	0	Otra	1	mg	2	g	3	UI	4	mg/ml	5	µg	6	µl	7	l	8	mg/Kg	9	mg/m2
0	Otra																					
1	mg																					
2	g																					
3	UI																					
4	mg/ml																					
5	µg																					
6	µl																					
7	l																					
8	mg/Kg																					
9	mg/m2																					
56	Administración por ciclos	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Si</td></tr> <tr><td>0</td><td>No</td></tr> </table>	1	Si	0	No																
1	Si																					
0	No																					
57	Frecuencia de admon/ciclo	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>d1/ciclo</td></tr> <tr><td>1</td><td>d1 y 8 /ciclo</td></tr> <tr><td>2</td><td>d1, 8 y 15/ciclo</td></tr> <tr><td>3</td><td>d1, 8, 15 y 28/ciclo</td></tr> <tr><td>4</td><td>otra</td></tr> </table>	0	d1/ciclo	1	d1 y 8 /ciclo	2	d1, 8 y 15/ciclo	3	d1, 8, 15 y 28/ciclo	4	otra										
0	d1/ciclo																					
1	d1 y 8 /ciclo																					
2	d1, 8 y 15/ciclo																					
3	d1, 8, 15 y 28/ciclo																					
4	otra																					
58	En caso de "otra frecuencia"	texto																				
59	Duración ciclo (días)	texto																				
60	Número de ciclos	texto																				
61	Otras frecuencias de admon	texto																				
62	Duración tratamiento	texto																				
63	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>Incomplete</td></tr> <tr><td>1</td><td>Unverified</td></tr> <tr><td>2</td><td>Complete</td></tr> </table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete														
0	Incomplete																					
1	Unverified																					
2	Complete																					
Instrumento: ESQUEMA DE TRATAMIENTO SOC																						
64	Descripcion esquema	notas																				
65	Tipo de esquema	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>Esquema unico</td></tr> <tr><td>2</td><td>Inducción + mantenimiento</td></tr> </table>	1	Esquema unico	2	Inducción + mantenimiento																
1	Esquema unico																					
2	Inducción + mantenimiento																					
66	Inducción	notas																				
67	Mantenimiento	notas																				
68	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>Incomplete</td></tr> </table>	0	Incomplete																		
0	Incomplete																					

		<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	1	Unverified	2	Complete																																		
1	Unverified																																							
2	Complete																																							
Instrumento: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EC																																								
69	TIPO PRUEBA	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)</td></tr> <tr><td>1</td><td>RMN/TC Cerebral</td></tr> <tr><td>2</td><td>PET-TAC</td></tr> <tr><td>3</td><td>Gammagrafía ósea</td></tr> <tr><td>4</td><td>MUGA</td></tr> <tr><td>5</td><td>ECOCARDIO</td></tr> <tr><td>6</td><td>ECG</td></tr> <tr><td>7</td><td>Lab (hemato/BQ)</td></tr> <tr><td>8</td><td>Lab (serología)</td></tr> <tr><td>9</td><td>Lab (hormonas tiroideas)</td></tr> <tr><td>10</td><td>Lab (coagulación)</td></tr> <tr><td>11</td><td>Lab (PSA)</td></tr> <tr><td>12</td><td>Lab (CEA)</td></tr> <tr><td>13</td><td>Lab (urianálisis)</td></tr> <tr><td>14</td><td>Test embarazo</td></tr> <tr><td>15</td><td>Exploración tubodigestivo</td></tr> <tr><td>16</td><td>Evaluación oftalmo</td></tr> <tr><td>17</td><td>Biopsia</td></tr> <tr><td>18</td><td>Otras</td></tr> </table>	0	RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)	1	RMN/TC Cerebral	2	PET-TAC	3	Gammagrafía ósea	4	MUGA	5	ECOCARDIO	6	ECG	7	Lab (hemato/BQ)	8	Lab (serología)	9	Lab (hormonas tiroideas)	10	Lab (coagulación)	11	Lab (PSA)	12	Lab (CEA)	13	Lab (urianálisis)	14	Test embarazo	15	Exploración tubodigestivo	16	Evaluación oftalmo	17	Biopsia	18	Otras
0	RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)																																							
1	RMN/TC Cerebral																																							
2	PET-TAC																																							
3	Gammagrafía ósea																																							
4	MUGA																																							
5	ECOCARDIO																																							
6	ECG																																							
7	Lab (hemato/BQ)																																							
8	Lab (serología)																																							
9	Lab (hormonas tiroideas)																																							
10	Lab (coagulación)																																							
11	Lab (PSA)																																							
12	Lab (CEA)																																							
13	Lab (urianálisis)																																							
14	Test embarazo																																							
15	Exploración tubodigestivo																																							
16	Evaluación oftalmo																																							
17	Biopsia																																							
18	Otras																																							
70	Otras pruebas	notas																																						
71	Prueba externalizada	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																																		
1	Si																																							
0	No																																							
72	Número <i>En caso de no estar determinado el numero por protocolo y dependa del criterio clínico poner "según clínica"</i>	texto																																						
73	Frecuencia <i>En caso de no estar determinado el numero por protocolo y dependa del criterio clínico poner "según clínica"</i>	texto																																						
74	Pago por promotor	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																																		
1	Si																																							
0	No																																							
75	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Incomplete</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete																																
0	Incomplete																																							
1	Unverified																																							
2	Complete																																							
Instrumento: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS SOC																																								

76	TIPO PRUEBA	0	RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)	
		1	RMN/TC Cerebral	
		2	PET-TAC	
		3	Gammagrafía ósea	
		4	MUGA	
		5	ECOCARDIO	
		6	ECG	
		7	Lab (hemato/BQ)	
		8	Lab (serología)	
		9	Lab (hormonas)	
		10	Lab (coagulación)	
		11	Lab (genética)	
		12	Lab (urianálisis)	
		13	Test embarazo	
		14	Exploración tubodigestivo	
		15	Evaluación oftalmo	
		16	Biopsia	
		17	Otras	
77	Otras pruebas	notas		
78	Número	texto		
79	Frecuencia	texto		
80	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	0	Incomplete	
		1	Unverified	
		2	Complete	
Instrumento: PACIENTE				
81	Código paciente	texto		
82	Fecha nacimiento	texto		
83	Sexo	0	Masculino	
		1	Femenino	
84	Fecha inclusión ensayo	Fecha		
85	Esquema recibido por el paciente	1	Esquema fijo	
		2	Inducción	
		3	Inducción + mantenimiento	
86	Medicamento/s en investigación recibido/s	1	paciente_mi_recibidos__1	MI1
		2	paciente_mi_recibidos__2	MI2
		3	paciente_mi_recibidos__3	MI3
		4	paciente_mi_recibidos__4	MI4
		5	paciente_mi_recibidos__5	MI5

		<table border="1"> <tr> <td>6</td> <td>paciente_mi_recibidos__6</td> <td>SOC1</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>paciente_mi_recibidos__7</td> <td>SOC2</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>paciente_mi_recibidos__8</td> <td>SOC3</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>paciente_mi_recibidos__9</td> <td>SOC4</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>paciente_mi_recibidos__10</td> <td>SOC5</td> </tr> </table>	6	paciente_mi_recibidos__6	SOC1	7	paciente_mi_recibidos__7	SOC2	8	paciente_mi_recibidos__8	SOC3	9	paciente_mi_recibidos__9	SOC4	10	paciente_mi_recibidos__10	SOC5															
6	paciente_mi_recibidos__6	SOC1																														
7	paciente_mi_recibidos__7	SOC2																														
8	paciente_mi_recibidos__8	SOC3																														
9	paciente_mi_recibidos__9	SOC4																														
10	paciente_mi_recibidos__10	SOC5																														
87	Rama asignada	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Experimental</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Control</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Ciego</td> </tr> </table>	1	Experimental	2	Control	3	Ciego																								
1	Experimental																															
2	Control																															
3	Ciego																															
88	La rama asignada incluye tratamiento estandar	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																										
1	Si																															
0	No																															
89	Fecha de inicio del tratamiento	Fecha																														
90	Fecha fin de tratamiento	Fecha																														
91	¿Administración por ciclos?	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																										
1	Si																															
0	No																															
92	Número de ciclos del tratamiento	texto																														
93	Ha discontinuado el tratamiento en algún momento	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																										
1	Si																															
0	No																															
94	Ha discontinuados TODOS los fármacos del esquema	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>Si</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>No</td> </tr> </table>	1	Si	0	No																										
1	Si																															
0	No																															
95	Indique los fármacos discontinuados	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>paciente_mi_discont__1</td> <td>MI1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>paciente_mi_discont__2</td> <td>MI2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>paciente_mi_discont__3</td> <td>MI3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>paciente_mi_discont__4</td> <td>MI4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>paciente_mi_discont__5</td> <td>MI5</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>paciente_mi_discont__6</td> <td>SOC1</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>paciente_mi_discont__7</td> <td>SOC2</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>paciente_mi_discont__8</td> <td>SOC3</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>paciente_mi_discont__9</td> <td>SOC4</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>paciente_mi_discont__10</td> <td>SOC5</td> </tr> </table>	1	paciente_mi_discont__1	MI1	2	paciente_mi_discont__2	MI2	3	paciente_mi_discont__3	MI3	4	paciente_mi_discont__4	MI4	5	paciente_mi_discont__5	MI5	6	paciente_mi_discont__6	SOC1	7	paciente_mi_discont__7	SOC2	8	paciente_mi_discont__8	SOC3	9	paciente_mi_discont__9	SOC4	10	paciente_mi_discont__10	SOC5
1	paciente_mi_discont__1	MI1																														
2	paciente_mi_discont__2	MI2																														
3	paciente_mi_discont__3	MI3																														
4	paciente_mi_discont__4	MI4																														
5	paciente_mi_discont__5	MI5																														
6	paciente_mi_discont__6	SOC1																														
7	paciente_mi_discont__7	SOC2																														
8	paciente_mi_discont__8	SOC3																														
9	paciente_mi_discont__9	SOC4																														
10	paciente_mi_discont__10	SOC5																														
96	Numero de días sin tratamiento	Número																														
97	Numero de ciclos realizados	Número																														
98	Incidencias del paciente	notas																														
99	Section Header: <i>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS</i> Número de RMN/TC (Abdomen, torax, pelvis , otros)	texto																														
100	Número de RMN/TC Cerebral	texto																														
101	Número de PET-TAC	texto																														

102	Número de Gammagrafía ósea	texto						
103	Número de cistoscopia	texto						
104	Número urianálisis	texto						
105	Número de ECOCARDIO	texto						
106	Número de ECG	texto						
107	Número de Pr. hemato-bq	texto						
108	Número de Pr. serología	texto						
109	Numero de Pr hormonas Tiroideas	texto						
110	Numero de Pr PSA y Testosterona	texto						
111	Numero de Pr CEA	texto						
112	Número Pr coagulación	texto						
113	Número Test embarazo (laboratorio)	texto						
114	Número de MUGA	texto						
115	Número de Exploración tubodigestivo	texto						
116	Número de Evaluación oftalmológica	texto						
117	Número de OTRAS PRUEBAS	texto						
118	Section Header: <i>Form Status</i> Complete?	<table border="1"> <tr> <td>0</td> <td>Incomplete</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Unverified</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Complete</td> </tr> </table>	0	Incomplete	1	Unverified	2	Complete
0	Incomplete							
1	Unverified							
2	Complete							

B. Protocolo de tratamiento de tumores del servicio de oncología médica del HCSC 2016

CÁNCER DE PRÓSTATA: Enfermedad avanzada o metastásica

Hormonosensible:

Primera línea:

- 1) Bicalutamida 50 mg/día + Agonista de LHRH 1 amp subcutánea intermitente (mensual, trimestral o semestral) de forma mantenida y continua hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Se valorará la retirada del antiandrógeno a los 2 o 3 meses tras lograr una buena respuesta a la supresión androgénica completa, manteniendo siempre el Agonista de LHRH.
- 2) Los pacientes con buen estado general y alto volumen de enfermedad metastásica, definido como presencia de metástasis viscerales y/o igual o más de 4 localizaciones metastásicas óseas, una de ellas, al menos, fuera de la columna vertebral o pelvis, deberán recibir de entrada el bloqueo androgénico y recibir además 6 ciclos de quimioterapia con Docetaxel 75 mg/m² iv c/21 días.

Segunda línea:

- 1) Supresión de los antiandrógenos
 - * Es importante mantener siempre los agonistas de LHRH, hasta el final de la enfermedad

Fase de Resistencia a la Castración: Definición

- 1) Tres elevaciones consecutivas de PSA, separadas por al menos una semana, con dos incrementos del 50% sobre el nadir y siempre que este incremento de lugar a un PSA mayor de 2 ng/ml.
- 2) Niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl ó 1.7 nmol/l.
- 3) Progresión de lesiones óseas ≥ 2 en gammagrafía ósea o progresión de lesiones de tejidos blandos según los criterios RECIST.

Tratamiento: Primeras líneas

- 1) Mantener durante todo el tratamiento los agonistas de LHRH
- 2) Por el momento, no hay indicación de realizar un tratamiento específico por la simple elevación del PSA, sin la presencia de enfermedad metastásica.
- 3) Opciones terapéuticas:
 - a. Abiraterona 4 comp de 250 mg/día vo, en ayunas, continuo + Prednisona 5 mg/12h vo continuo
 - b. Enzalutamida 4 comp de 40 mg/día vo, continuo
 - c. Radio 223 55 kBq/Kg cada 4 semanas, hasta un total de 6 ciclos (SOLO SI HAY EXCLUSIVAMENTE ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA, SIN AFECTACIÓN VISCERAL)
 - d. Docetaxel 75 mg/m² iv en 60 minutos, día 1, c/21 días + Prednisona 5 mg/12 horas de forma continua

Líneas sucesivas

- 1) Mantener durante todo el tratamiento los agonistas de LHRH
- 2) Opciones terapéuticas:
 - a. Se irán administrando los tratamientos anteriores de forma sucesiva.
 - b. Opción al “rechallenge o retratamiento” con Docetaxel en los pacientes que hayan conseguido un beneficio prolongado, al menos de 9 meses de respuesta clínica y bioquímica
 - c. Cabazitaxel 25 mg/m² iv día 1. c/21 días + Prednisona 5 mg/12 horas de forma continua vo

Otras opciones tras progresión a los tratamientos anteriores

- Paclitaxel 80 mg/m² iv en 60 minutos semanal
- Paclitaxel 175 mg/m² iv en 3 horas día 1. c/21 días
- Vinorelbina oral 60 mg/m² en infusión rápida días 1 y 8. c/21 días

CÁNCER DE VEJIGA, PELVIS RENAL Y URETERES

Tratamiento adyuvante (estadios T4 o N1-2 resecaados):

- 1) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas *días 1 y 8* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8*. c/21 días **x 4 ciclos**
- 2) Cisplatino 100 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8*. c/21 días **x 4 ciclos**

Tratamiento neoadyuvante (estadios II y III)

- 1) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas *días 1 y 8* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* c/21 días **x 3 ciclos** → Evaluación clínica, radiológica y cistoscópica → Cistectomía radical
- 2) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* c/21 días **x 3 ciclos** → Evaluación clínica, radiológica y cistoscópica → Cistectomía radical

Preservación vesical (estadios B, resecaados mediante RTU, sin carcinoma “in situ”, previamente informados):

- 1) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas *días 1 y 8* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* c/21 días **x 3 ciclos** → Evaluación clínica, radiológica y cistoscópica → Si todo negativo (incluido biopsias randomizadas) → R T pélvica + Cisplatino 30 mg/m² iv en 60 minutos *semanal* simultánea.
- 2) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* c/21 días **x 3 ciclos** → Evaluación clínica, radiológica y cistoscópica → Si todo negativo (incluido biopsias randomizadas) → RT pélvica + Cisplatino 30 mg/m² iv en 60 minutos *semanal* simultánea.

Enfermedad avanzada o metastásica:

Primera línea:

A) Pacientes con buena situación funcional (ECOG \leq 2), sin comorbilidades importantes:

- 1) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas *días 1 y 8* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8 c/21 días*
- 2) Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1* + Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8 c/21 días*

B) Pacientes con mala situación funcional (ECOG \geq 2), NO susceptibles de cisplatino:

- 1) Vinflunina 320 mg/m² (valorar iniciar con 280 mg/m² en caso de RT pélvica antes o neutropenias, o mal PS)
- 2) Gemcitabina 1000 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* + Oxaliplatino 120 mg/m² iv en 120 minutos *día 8 c/21 días*

Segundas líneas:

- 1) Vinflunina 320 mg/m² (valorar iniciar con 280 mg/m² en caso de RT pélvica antes o neutropenias, o mal PS)
- 2) Gemcitabina 1000 mg/m² iv en 30 minutos *días 1 y 8* + Oxaliplatino 120 mg/m² iv en 120 minutos *día 8 c/21 días*
- 3) Metotrexate 50 mg/m² iv en 20 minutos *días 1, 14 y 21* + Vinblastina 5 mg/m² iv en infusión rápida *días 1, 14 y 21* + Adriamicina 50 mg/m² iv en infusión rápida *día 1* + Cisplatino 80 mg/m² iv en 60-120 minutos *día 1 c/35 días*.

TUMORES DIGESTIVOS: CÁNCER DE COLON

Tratamiento Adyuvante (estadios II alto riesgo y III)

- FOLFOX 6: x 12 ciclos (cada 2 semanas)
- XELOX x 8 ciclos (cada 3 semanas)
- CAPECITABINA

Enfermedad avanzada multisistémica (Esquemas de 1ª línea)

- XELOX + Avastin (cada 21 días):
- FOLFOX-6 + Avastin (cada 14 días):
- FOLFIRI + AVASTIN (cada 14 días):
- Cetuximab: 400 mg/m² inicial seguido de 250 mg/m²/semanal + FOLFOX-6 o FOLFIRI
- Panitumumab 6 mg/kg iv día 1 cada 14 días + FOLFOX-6 o FOLFIRI

Enfermedad avanzada multisistémica (esquemas de 2ª línea):

- XELOX +/- Avastin
- FOLFIRIm +/- Avastin
- FOLFIRIm + Erbitux en pacientes RAS WT

- FOLFIRIm + Panitumumab en pacientes RAS WT
- FOLFOX-6
- FOLFIRIm
- FOLFIRIm + Aflibercept

Enfermedad avanzada multisistémica (esquemas de 3ª línea):

- CETUXIMAB + CPT11:
- PANITUMUMAB monoterapia en refractarios a oxaliplatino, CPT-11 y fluoropirimidinas
- REGORAFENIB: 160 mg/día x 21 días c/ 4 semanas

TUMORES DIGESTIVOS: CÁNCER GÁSTRICO

Tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada HER-2 -

- TPF: Taxotere + Cisplatino + 5FU en < 70 años, ECOG 0-1 y buen estado nutricional
- CISPLATINO + CAPECITABINA (cada 3 semanas):

Tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada HER-2 +

- Trastuzumab 8 mg/m² en primer ciclo seguido de 6 mg/m² (cada 21 días) en sucesivos añadido a Cisplatino + Capecitabina

Tratamiento de 2ª línea de enfermedad avanzada

- Docetaxel: 60 mg/m² cada 3 semanas si no lo recibió previamente o
- CPT-11: 150 mg/m² cada 2 semanas
- Taxol 80 mg/m² D 1, 8 & 15 + Ramucirumab 8 mg/Kg semanal D1 & 15 cada 28

C. Protocolo de tratamiento de tumores del servicio de oncología médica del HCSC 2019

CÁNCER DE PRÓSTATA: ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

- HORMONOSENSIBLE

A) PRIMERA LÍNEA:

Bicalutamida 50 mg/día + Agonista de LHRH 1 amp subcutánea intermitente (*mensual, trimestral o semestral*).

De forma mantenida y continua hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Se valorará la retirada del antiandrógeno a los 2 o 3 meses tras lograr una buena respuesta a la supresión androgénica completa, manteniendo siempre el Agonista de LHRH. Los pacientes con buen estado general y alto volumen de enfermedad metastásica, definido como presencia de metástasis viscerales y/o igual o más de 4 localizaciones metastásicas óseas, una de ellas, al menos, fuera de la columna vertebral o pelvis, deberán recibir de entrada el bloqueo androgénico y recibir además 6 ciclos de quimioterapia con Docetaxel 75 mg/m² iv c/21 días o recibir Abiraterona 1000 mg/día vo de forma continua.

B) SEGUNDA LÍNEA:

SUPRESIÓN DE LOS ANTIANDRÓGENOS: Es importante mantener siempre los agonistas de LHRH, hasta el final de la enfermedad

- FASE DE RESISTENCIA A LA CASTRACIÓN

A) PRIMERAS LÍNEAS:

Mantener durante todo el tratamiento los agonistas de LHRH. Por el momento, no hay indicación de realizar un tratamiento específico por la simple elevación del PSA, sin la presencia de enfermedad metastásica.

Opciones terapéuticas:

- Abiraterona 4 comp de 250 mg/día vo, en ayunas y Prednisona 5 mg/12h vo.
- Enzalutamida 4 comp de 40 mg/día vo.
- Radio 223 55 kBq/Kg cada 4 semanas Hasta un total de 6 ciclos (SOLO SI HAY EXCLUSIVAMENTE ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA, SIN AFECTACIÓN VISCERAL).
- Docetaxel 75 mg/m² iv en 60 minutos, día 1 Cada 21 días + Prednisona 5 mg/12h de forma continua.

B) LÍNEAS SUCESIVAS

Mantener durante todo el tratamiento los agonistas de LHRH. Opciones terapéuticas:

- Se irán administrando los tratamientos anteriores de forma sucesiva.
- Opción al “rechallenge o retratamiento” con Docetaxel en los pacientes que hayan conseguido un beneficio prolongado, al menos de 9 meses de respuesta clínica y bioquímica.
- Cabazitaxel 25 mg/m² iv día 1 Cada 21 días + Prednisona 5 mg/12h de forma continua vo.

- OTRAS OPCIONES TRAS PROGRESIÓN A LOS TRATAMIENTOS ANTERIORES

A) Paclitaxel 80 mg/m² iv en 60 minutos semanal

B) Vinorelbina oral 60 mg/m² en infusión rápida días 1 y 8 cada 21 días

CÁNCER UROTELIAL DE VEJIGA, PELVIS RENAL O URÉTER

1. TRATAMIENTO ADYUVANTE (ESTADIOS T4 O N1-2 RESECADOS)

- Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas días 1 y 8; Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 4 ciclos.

- Cisplatino 100 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 4 ciclos.

2. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE (ESTADIOS II Y III)

- Cisplatino 80 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Gemcitabina 1000 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 3 ciclos.

- Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 3 ciclos.

-

PRESERVACIÓN VESICAL (ESTADIOS B, RESECADOS MEDIANTE RTU, SIN CARCINOMA “IN SITU”, PREVIAMENTE INFORMADOS)

- Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas días 1 y 8; Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 3 ciclos. + RT Pélvica + Cisplatino 30 mg/m² iv en 60 minutos semanal simultánea.

- Cisplatino 80 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Gemcitabina 1000 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días x 3 ciclos. + RT Pélvica + Cisplatino 30 mg/m² iv en 60 minutos semanal simultánea

ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

A) Primera línea: PACIENTES CON BUENA SITUACIÓN FUNCIONAL (ECOG \leq 2) SIN COMORBILIDADES IMPORTANTES:

- Cisplatino 70 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Paclitaxel 80 mg/m² iv en 3 horas días 1 y 8; Gemcitabina 800 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días

- Cisplatino 80 mg/m² iv en 60-120 minutos día 1; Gemcitabina 1000 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8. Cada 21 días.

PACIENTES CON MALA SITUACIÓN FUNCIONAL (ECOG \geq 2) NO SUSCEPTIBLES DE CISPLATINO:

- Vinflunina 320 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8; Oxaliplatino 120 mg/m² iv en 120 minutos día 8. Cada 21 días.

- Gemcitabina m² iv en 30 minutos días 1 y 8; Oxaliplatino 120 mg/m² iv en 120 minutos día 8. Cada 21 días

B) Segundas líneas:

- Atezolizumab 1200 mg iv de forma continua cada 21 días.
- Vinflunina 320 mg/m² iv en 30 minutos días 1 y 8; Oxaliplatino 120 mg/m² iv en 120 minutos día 8. Cada 21 días
- Otra opción (elegir una): Taxol 175 mg/m² o Taxotere 75 mg/m² iv. Cada 21 días.

TUMORES DIGESTIVOS

CÁNCER DE COLON

- **Tratamiento adyuvante (estadios II alto riesgo y III)**

1. FOLFOX-6: X 12 CICLOS (CADA 2 SEMANAS): **Oxaliplatino** 85 mg/m² iv día 1; **LV** 400 mg/m² iv día 1; **5FU** 400 mg/m² bolus iv día 1; **5FU** 2.400 mg/m² ic en 46h.
2. XELOX: X 8 CICLOS (CADA 3 SEMANAS): **Oxaliplatino** 130 mg/m²; **Capecitabina** 1000 mg/m²/12horas x 14 días cada 21 días.
3. CAPECITABINA: 1250 mg/ m²/12h x 14 días cada 21 días x 8 ciclos. 1000 mg/m² en ancianos > 70 años ó CCr 30-60 ml/min.

- **Enfermedad avanzada multisistémica**

ESQUEMAS DE 1ª LÍNEA PARA RAS MUTADOS O RAS WT COLON DERECHO, BRAF NATIVOS

1. XELOX + BEVACIZUMAB (CADA 3 SEMANAS): **Bevacizumab** 7,5 mg/Kg día 1; **Oxaliplatino** 130 mg/m² iv; **Capecitabina** 1000 mg/m² vo cada 12h x 14 días.
2. FOLFOX-6 (CADA 2 SEMANAS)+ BEVACIZUMAB: **Bevacizumab** 5 mg/Kg día 1; **Oxaliplatino** 85 mg/m² día 1; **LV** 400 mg/m² día 1; **5-FU** 400 mg/m² bolus día 1; **5-FU** 2400 mg/m² IC de 46h.
3. FOLFIRI + BEVACIZUMAB (CADA 14 DÍAS): **Bevacizumab** 5 mg/kg día 1; **Irinotecán** 180 mg/m² iv día 1; **LV** 400 mg/m² iv día 1; **5-FU** 400 mg/m² bolus iv día 1; **5-FU** 2.400 mg/m² ic 46h.

ESQUEMAS DE 1ª LÍNEA PARA RAS Y BRAF NATIVOS COLON IZQUIERDO

1. CETUXIMAB: 400 mg/m² (dosis de carga), inicial seguido de 250 mg/m²/semana. + **FOLFOX-6** o **FOLFIRI**
2. PANITUMUMAB 6 mg/kg iv día 1. + **FOLFOX-6**

PACIENTES CON BRAF MUTADO

- FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB: **Irinotecán** 165 mg/m² día 1; **Oxaliplatino** 85 mg/m² día 1; **LV** 400 mg/m² día 1; **5-FU** 3200 mg/m² en IC 48h; **G-CSF**: 300-480 mg/día, días 3-9.

PACIENTES CON CARDIOPATÍA TOMOX (CADA 3 SEMANAS): Tomudex 3 mg/m² iv; **Oxaliplatino** 100 mg/m² iv.

- **Enfermedad avanzada multisistémica. Esquemas 2ª línea**

1. XELOX + Bevacizumab
2. FOLFIRIm + Bevacizumab
3. FOLFIRIm + Aflibercept
4. FOLFIRIm + Cetuximab en pacientes Ras WT
5. FOLFIRIm + Panitumumab en pacientes Ras WT

6. FOLFOX-6
7. FOLFIRIm

- **Enfermedad avanzada multisistémica. Esquemas 3ª línea**

1. CETUXIMAB + IRINOTECÁN: **Cetuximab** 400 mg/m² iv de carga (luego 250 mg/m² semanal); **Irinotecán** 180 mg/m² iv cada 14 días
2. PANITUMUMAB: Monoterapia en refractarios a oxaliplatino, CPT-11 y fluoropirimidinas. **Panitumumab**: 6 mg/kg cada 2 semanas
3. REGORAFENIB: 160 mg/día x 21 días de cada 28 días (ciclos de 4 semanas).
4. TRIFLURIFDINA/TIPIRACILO (TAS-102): 35 mg/m²/12h días 1-5 (seguido de 2 días de descanso) y días 8-12 (seguido de 2 días de descanso), cada 28 días (ciclos de 4 semanas).

- **Enfermedad avanzada con potencial rescate quirúrgico**

SI RAS NATIVO: FOLFOX-6 o FOLFIRIm + Anti-EGFR

SI RAS MUTADO: FOLFOX-6 o FOLFIRIm + Bevacizumab

- **Enfermedad avanzada resecable:** FOLFOX-6/XELOX (preferente) **O**
FOLFIRIm

CÁNCER GÁSTRICO

- **Tratamiento perioperatorio en pacientes con IK 80-100 y buen estado nutricional (4 ciclos pre y postoperatorios).**

FLOT CADA 14 DÍAS: **Docetaxel:** 50 mg/m² día 1; **Oxaliplatino:** 85 mg/m² día 1; **LV:** 400 mg/m² día 1; **5-FU:** 2600 mg/m² IC 24h.

- **Tratamiento perioperatorio en pacientes con ECOG 2 o mal estado nutricional (3-4 ciclos pre y postoperatorios).**

XELOX (3 ciclos) o **FOLFOX** (4 ciclos)

- **Tratamiento adyuvante en pacientes intervenidos T3,T4 o N+**

XELOX (8 ciclos)

- **Tratamiento 1ª línea enfermedad avanzada HER-2 +**

XELOX + TRASTUZUMAB x 8 ciclos seguido de trastuzumab de mantenimiento. **Trastuzumab** 8mg/Kg de carga día 1 del ciclo 1, seguido de 6 mg/Kg día 1 a partir de ciclo 2. **Oxaliplatino** 130 mg/m² día 1 iv. □**Capecitabina** 1000 mg/m²/12h x 14 días PO.

- **Tratamiento 1ª línea enfermedad avanzada HER-2 -**

XELOX/FOLFOX x 6 meses y valorar capecitabina/5-FU de mantenimiento.

- **Tratamiento 2ª/3ª líneas enfermedad avanzada**

PACLITAXEL + RAMUCIRUMAB: **Ramucirumab:** 8 mg/Kg día 1, semanal;
Paclitaxel 80 mg/m² día 1, semanal
IRINOTECÁN: 150 mg/m² cada 2 semanas.
DOCETAXEL: 60-75 mg/m² cada 2 semanas.

D. Autorización del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.



Hospital Clínico San Carlos



Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 20/131-E_Tesis

06 de marzo de 2020

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas

Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 19/02/2020, acta 2.2/20 ha evaluado la propuesta del proyecto:

Título: Costes evitados derivados de la realización de Ensayos Clínicos en Oncología.

Código Interno: 20/131-E_Tesis

DOCTORANDO: Oliver Astasio González.

DIRECTORES DE TESIS: Dr. Emilio Vargas Castrillón y Dra. Mar García Arenillas. Servicio de Farmacología Clínica

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 06 de marzo de 2020

Dra. Mar García Arenillas

Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

