

**Ensayos clínicos con medicamentos en
el Complejo Hospitalario Universitario
A Coruña: características generales,
complejidad para el servicio de
farmacia hospitalaria y coste evitado
en medicamentos**

Autor/a: Marta María Calvín Lamas

Tese de doutoramento UDC / Ano 2015

Director/a: Dr. Salvador Pita Fernández

Departamento de Medicina, Programa de Ciencias da Saúde¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

¹Programa regulado polo RD 1393/2007



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director,

Certifica que el trabajo titulado:

“Ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña: características generales, complejidad para el servicio de farmacia hospitalaria y coste evitado en medicamentos”

Efectuado por Dña. Marta María Calvín Lamas, ha sido efectuado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Lo que firmo a los efectos oportunos.

En A Coruña, a 31 de agosto de 2015

Fdo. Salvador Pita Fernández

A Toño, Antón y Alejandro

Agradecimientos

Al Dr. Salvador Pita Fernández, a quien debo iniciar y finalizar esta tesis, por su ayuda, por sus consejos y por no permitirme abandonar.

A Mayte Rabuñal Álvarez, del Servicio de Farmacia, por su ayuda en las comunicaciones realizadas y por compartir el trabajo diario de los ensayos clínicos.

A Sonia Pértega Díaz, de la Unidad de Epidemiología y Estadística, por su ayuda con los datos estadísticos.

A María Sobrido Prieto, de la Biblioteca del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por ayudarme con las referencias bibliográficas.

Al Dr. Francisco Blanco García del Servicio de Reumatología y al Dr. Francisco Gómez Veiga del Servicio de Urología por animarme a cuantificar el coste evitado en medicamentos en investigación.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia por compartir conocimientos, por su apoyo y amistad.

A mi familia, por apoyarme y animarme a continuar.

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características de los ensayos clínicos (EC) con medicamentos desarrollados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, establecer una escala de complejidad desde la perspectiva del servicio de farmacia, evaluar la complejidad y cuantificar el coste evitado en medicamentos.

Material y métodos: Estudio de prevalencia. Período de estudio: características 2008-2014 (n=422), complejidad 2008-2013 (n=340), coste evitado 2001-2012 (EC reumatología), 2009-2014 (EC coagulopatías congénitas) y 1996-2013 (EC cáncer de próstata). Se desarrolló una escala de complejidad cuya consistencia interna fue determinada mediante el alfa de Cronbach. Se calculó el coste evitado por EC, por paciente y total en el período de estudio.

Resultados: Los EC estudiados eran fase III 60,2%, doble ciego 51,0%, aleatorizados 76,3%, internacionales 81,8%, comerciales 85,1% y en adultos 96,9%. Oncología y reumatología realizaron el 56,2%. El alfa de Cronbach de la escala de complejidad fue 0,738. El 12,1% de los EC tuvieron complejidad alta y el 55,0% complejidad media. El coste evitado total en EC de reumatología (n=44) fue 2.813.589€, en EC en coagulopatías congénitas (n=11) 2.689.474€ y en EC en cáncer de próstata (n=5) 696.002€.

Conclusiones: Se observa una tendencia creciente en los EC realizados. En los comerciales predominan fase III, doble ciego e internacionales mientras que en los no comerciales predominan fase II, abiertos y multicéntricos nacionales. La escala de complejidad desarrollada tiene consistencia interna y más de la mitad de los EC se sitúan en nivel medio. El coste evitado estimado en medicamentos permite conocer el impacto de los EC en el gasto farmacéutico.

RESUMO

Obxectivos: Determinar as características dos ensaios clínicos (EC) con medicamentos desenvolvidos no Complexo Hospitalario Universitario A Coruña, establecer unha escala de complexidade dende a perspectiva do servizo de farmacia, valorar a complexidade e cuantificar o custo evitado en medicamentos.

Material e métodos: Estudo de prevalencia. Período de estudo: características 2008-2014 (n=422), complexidade 2008-2013 (n=340), custo evitado 2001-2012 (EC reumatoloxía), 2009-2014 (EC coagulopatías conxénitas) y 1996-2013 (EC cancro de próstata). Desenvolveuse unha escala de complexidade, determinando a consistencia interna mediante o alfa de Cronbach. Foi cuantificado o custo evitado por EC, por paciente e total no período de estudo.

Resultados: Os EC estudados eran fase III 60,2%, dobre cego 51,0%, aleatorizados 76,3%, internacionais 81,8%, comerciais 85,1% e en adultos 96,9%. Oncoloxía e reumatoloxía realizaron o 56,2%. O alfa de Cronbach da escala de complexidade foi 0,738. O 12,1% dos EC tiveron complexidade alta e o 55,0% complexidade media. O custo evitado total en EC de reumatoloxía (n=44) foi 2.813.589€, en EC en coagulopatías conxénitas (n=11) 2.689.494€ e en EC en cancro de próstata (n=5) 696.002€.

Conclusións: Obsérvase unha tendencia crecente nos EC realizados. Nos EC comerciais predominan fase III, dobre cego e internacionais mentres que nos non comerciais predominan fase II, abertos e multicéntricos nacionais. A escala de complexidade presenta consistencia interna e máis da metade dos EC sitúanse en nivel medio. O custo evitado estimado en medicamentos en EC permite coñecer o impacto dos EC no gasto farmacéutico.

ABSTRACT

Objectives: to determine the characteristics of clinical trials (CT) developed in the Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, to establish a scale of complexity from the perspective of pharmacy service, evaluate the complexity and to quantify the cost avoidance in investigational drugs.

Material and methods: Prevalence study. Period of study: characteristics 2008-2014 (n=422), complexity 2008-2013 (n=340), cost avoidance 2001-2012 (rheumatology CT), 2009-2014 (congenital coagulopathies CT) and 1996-2013 (prostate cancer CT). A scale of complexity was developed, its internal consistence was determinate by Cronbach's alpha. Cost avoidance was calculated by CT, by patient and total in the period of study.

Results: CT studied were phase III 60,2%, double-blind 51,0%, randomized 76,3%, international multicenter 81,8%, sponsored by pharmaceutical companies 85,1% and CT in adults 96,9%. Oncology and rheumatology carried out 56,2% of CT. Cronbach's α of the scale of complexity was 0,738. 12,1% of CT were situated at high level and 55,0% at medium level. Total cost avoidance in rheumatology CT (n=44) was 2.813.589€, in congenital coagulopathies CT (n=11) 2.689.494€ and 696.002€ in prostate cancer CT (n=5).

Conclusions: Clinical trials show an increasing trend. In commercial CT predominate phase III, double-blind and international multicenter whereas in non-commercial CT predominate phase II, open label and national multicenter. The scale of complexity developed showed internal consistence, more than 50% of CTs are located at medium level. Estimated cost avoidance in investigational drugs in CT allows to know the impact of clinical trials in the pharmaceutical expenditure.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical</i> (Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química)
CAEI	Comité Autonómico de la Ética de la Investigación
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
CPNM	Cáncer de pulmón no microcítico
DE	Desviación estándar
EC	Ensayo clínico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HCC	Hepatitis C crónica
INIBIC	Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña
IP	Investigador principal
PVL	Precio de venta laboratorio
PVP	Precio de venta al público
SF	Servicio de Farmacia
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
URV	Unidad relativa de valor
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

INDICE

	Páginas
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Marco legal de los ensayos clínicos con medicamentos	3
1.2. Papel del Servicio de Farmacia Hospitalaria en los ensayos clínicos con medicamentos	5
1.3. Ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	8
1.4. Coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos	13
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS.	37
3. OBJETIVOS	43
4. MATERIAL Y MÉTODOS	47
4.1. Ámbito	47
4.2. Período de estudio	47
4.3. Tipo de estudio	48
4.4. Estrategia de búsqueda bibliográfica	48
4.5. Criterios de inclusión	49
4.6. Criterios de exclusión	50
4.7. Mediciones	50
4.8. Justificación del tamaño muestral	55
4.9. Análisis estadístico	56
4.10. Aspectos ético-legales	57
5. RESULTADOS	61
5.1. Características generales de los ensayos clínicos	61
5.1.1. Características generales 2008-2014	61
5.1.2. Características generales por especialidad médica	70
5.1.3. Características generales por patología	81
5.1.4. Características generales por investigador principal	84
5.1.5. Características generales por promotor y tipo de financiación	87
5.2. Complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia hospitalaria	90
5.2.1. Complejidad de los ensayos clínicos en 2008-2013	90

	Páginas
5.2.2. Análisis comparativo 2008-2010 vs 2011-2013	98
5.3. Coste evitado en medicamentos en investigación	107
5.3.1. Coste evitado en EC de reumatología	107
5.3.2. Coste evitado en EC en coagulopatías congénitas	113
5.3.3. Coste evitado en medicamentos en EC en cáncer de próstata	116
6. DISCUSION	121
6.1. Características generales de los ensayos clínicos	121
6.2. Complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia hospitalaria	134
6.2.1. Complejidad de los ensayos clínicos en 2008-2013	140
6.2.2. Análisis comparativo 2008-2010 vs 2011-2013	148
5.2. Coste evitado en medicamentos en investigación	153
5.2.1. Ensayos clínicos de reumatología	156
5.2.2. Ensayos clínicos en coagulopatías congénitas	165
5.2.3. Ensayos clínicos en cáncer de próstata	169
5.3. Limitaciones del estudio	174
5.4. Aportaciones del estudio	177
5.5. Posibles líneas futuras	177
6. CONCLUSIONES	181
7. BIBLIOGRAFIA	185
8. COMUNICACIONES / PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO	201
9. ANEXOS	207
Anexo A. Autorización del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol.	208
Anexo B. Artículos publicados.	209

INDICE DE TABLAS

	Páginas
Tabla 1. Ensayos clínicos activos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña 1993-2014	10
Tabla 2. Indicadores de actividad de ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña 2008-2014.	12
Tabla 3. Gasto farmacéutico en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (2001-2012)	34
Tabla 4. Variables estudiadas de los ensayos clínicos según los objetivos	51
Tabla 5. Escala de puntuaciones por actividades del servicio de farmacia implicadas en los ensayos clínicos	53
Tabla 6. Características generales de los ensayos clínicos 2008-2014	62
Tabla 7. Distribución de los ensayos clínicos por promotor	64
Tabla 8. Evolución de los ensayos clínicos por año de inicio, según la fase	64
Tabla 9. Distribución de los ensayos clínicos por especialidad médica	66
Tabla 10. Distribución de los ensayos clínicos por investigador principal	67
Tabla 11. Distribución de los ensayos clínicos por patologías	68
Tabla 12. Características generales de los ensayos clínicos realizados por las cinco especialidades médicas con mayor número de ensayos.	70
Tabla 13. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de oncología	72
Tabla 14. Distribución de los ensayos clínicos de oncología por investigador principal y patología	73
Tabla 15. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de reumatología	74
Tabla 16. Distribución de los ensayos clínicos de reumatología por investigador principal y patología	75
Tabla 17. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de hematología	77
Tabla 18. Distribución de los ensayos clínicos de hematología por investigador principal y patología	77
Tabla 19. Distribución de los ensayos clínicos de endocrinología por investigador principal y patología	79
Tabla 20. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de medicina interna	80
Tabla 21. Distribución de los ensayos clínicos de medicina interna por investigador principal y patología	81
Tabla 22. Características generales de los ensayos clínicos de las cinco principales patologías investigadas	83
Tabla 23. Comparación de los ensayos clínicos de las cinco patologías principales en cuanto a promotores, investigadores principales, dosificación en el servicio de farmacia y estudios de extensión	84
Tabla 24. Características generales de los ensayos clínicos de los cinco investigadores principales con mayor número de ensayos	86

	Páginas
Tabla 25. Comparación de los ensayos clínicos de los cinco investigadores principales en cuanto a promotores, patologías, dosificación en el servicio de farmacia y estudios de extensión	87
Tabla 26. Características de los ensayos clínicos por tipo de promotor	88
Tabla 27. Análisis de la consistencia interna de la escala de complejidad	90
Tabla 28. Características generales de los ensayos clínicos incluidos en el estudio de la complejidad	92
Tabla 29. Distribución de los ensayos clínicos por especialidad médica.	93
Tabla 30. Distribución de los ensayos clínicos por patología	93
Tabla 31. Ensayos clínicos según nivel de complejidad	94
Tabla 32. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por especialidad médica	94
Tabla 33. Distribución de ensayos clínicos por especialidad médica en cada nivel de complejidad	95
Tabla 34. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por patología	95
Tabla 35. Distribución de ensayos clínicos por patología en cada nivel de complejidad	96
Tabla 36. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos según la fase	96
Tabla 37. Distribución de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según fase	97
Tabla 38. Complejidad de los ensayos clínicos según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia	97
Tabla 39. Distribución de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia	98
Tabla 40. Complejidad de los ensayos clínicos en función del año de inicio.	99
Tabla 41. Distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según año de inicio	99
Tabla 42. Características generales de los ensayos clínicos en 2008-2010 vs 2011-2013	100
Tabla 43. Distribución de los ensayos clínicos por especialidades médicas en 2008-2010 y 2011-2013	100
Tabla 44. Distribución de los ensayos clínicos por patología en 2008-2010 y 2011-2013	101
Tabla 45. Ensayos clínicos en cada nivel de complejidad en 2008-2010 y 2011-2013	101
Tabla 46. Comparación de la complejidad de los ensayos clínicos por especialidad médica en 2008-2010 y 2011-2013	102
Tabla 47. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según especialidad médica en 2008-2010 y 2011-2013.	103
Tabla 48. Comparación de la complejidad de los ensayos clínicos por patología en 2008-2010 y 2011-2013	103

	Páginas
Tabla 49. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según patología en 2008-2010 y 2011-2013	104
Tabla 50. Comparación de la complejidad de los ensayos clínicos por fase en 2008-2010 y 2011-2013	104
Tabla 51. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según fase en 2008-2010 y 2011-2013	105
Tabla 52. Comparación de la complejidad entre ambos períodos según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia	105
Tabla 53. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia	106
Tabla 54. Características generales de los ensayos clínicos de reumatología incluidos en el estudio del coste evitado	108
Tabla 55. Medicamentos investigados en los ensayos clínicos de reumatología	109
Tabla 56. Coste evitado por patología y por paciente en los ensayos clínicos de reumatología	110
Tabla 57. Coste evitado en medicamentos en los ensayos clínicos de reumatología	111
Tabla 58. Ensayos clínicos de reumatología por año de inicio, duración media y coste evitado.	112
Tabla 59. Ensayos clínicos con factores de la coagulación incluidos en el estudio del coste evitado	114
Tabla 60. Descripción de costes calculados en los ensayos clínicos con factores de la coagulación	115
Tabla 61. Condiciones de dispensación de los medicamentos y años de desarrollo de los ensayos clínicos en cáncer de próstata	117
Tabla 62. Descripción de costes calculados en los ensayos clínicos en cáncer de próstata	118
Tabla 63. Ensayos clínicos en España, fase, tipo de promotor, tipo de centro y edad de la población (2008-2014)	122
Tabla 64. Ensayos clínicos autorizados en España por comunidades autónomas (enero 2013-julio 2015)	126
Tabla 65. Distribución del número de ensayos clínicos por patología según criterios de puntuación	143
Tabla 66. Indicadores de actividad del Servicio de Farmacia relacionados con los ensayos clínicos en el CHUAC (2008-2013)	146
Tabla 67. Coste anual por paciente de fármacos anti-TNF α en artritis reumatoide	160
Tabla 68. Gasto farmacéutico en factor VII, VIII y IX en el CHUAC en 2009-2014.	167

INDICE DE FIGURAS

	Páginas
Figura 1. Ensayos clínicos autorizados por la AEMPS 2004-2014	9
Figura 2. Ensayos clínicos iniciados por año en el CHUAC 2008-2014	61
Figura 3. Evolución de los ensayos clínicos por año de inicio en función de la fase	65
Figura 4. Evolución de los ensayos clínicos iniciados por año en Oncología	71
Figura 5. Evolución de los ensayos clínicos iniciados por año en Reumatología	74
Figura 6. Evolución de los ensayos clínicos iniciados por año en Hematología	76
Figura 7. Evolución de los ensayos clínicos iniciados por año en Endocrinología	78
Figura 8. Evolución de los ensayos clínicos iniciados por año en Medicina Interna	80
Figura 9. Evolución del número de ensayos clínicos por patología y por año de inicio	82
Figura 10. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por investigador principal	85
Figura 11. Evolución del número de ensayos clínicos comerciales y no comerciales por año de inicio	89
Figura 12. Ensayos clínicos incluidos en el estudio de coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos de reumatología	108

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco legal de los ensayos clínicos con medicamentos

En España, la regulación de la investigación clínica con medicamentos se inició con el Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales¹, se consolidó posteriormente con el Real Decreto 561/1993², dictado al amparo de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento³ y con el vigente Real Decreto 223/2004⁴. Este último supuso la transposición a la legislación española de la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano⁵. En 2014 fue aprobado el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano⁶ y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Este reglamento es vinculante para los estados miembros sin necesidad de realizar una transposición del mismo a la legislación nacional.

En el ordenamiento jurídico español también es necesario citar la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios⁷, en la que se establecen las directrices de buena práctica clínica y los requisitos para la autorización de fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

En Galicia hay que mencionar el Decreto 32/1996, do 25 de xaneiro, polo que se regula a realización de ensaios clínicos na Comunidade Autónoma de Galicia⁸.

Según el Reglamento Europeo de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano⁶ se entiende por “estudio clínico” toda investigación relativa a personas destinada a:

- a) descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos;
- b) identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o
- c) 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:

- a) se asigna de antemano al sujeto del ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado;
- b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o
- c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

Para que se pueda realizar un ensayo clínico con medicamentos en España es necesario disponer de la autorización de un Comité de Ética de la Investigación, de la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y

Productos Sanitarios (AEMPS) y de la conformidad de la dirección del centro en el que se llevará a cabo el desarrollo del ensayo. El promotor debe firmar un contrato con el centro participante y debe disponer de un seguro, excepto en los casos en los que legalmente no sea necesario.

En el Reglamento Europeo de 2014 se define “medicamento en investigación” como aquel que se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo en un ensayo clínico. Además introduce un concepto nuevo que es el de “medicamento auxiliar” referido a un medicamento utilizado para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo pero no como medicamento en investigación⁶.

1.2. Papel del Servicio de Farmacia Hospitalaria en los ensayos clínicos con medicamentos

Las Normas de Buena Práctica Clínica⁹ en el apartado 4.6 Medicamentos en Investigación, recogen que la responsabilidad de la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro de investigación recae en el investigador/institución, aclarando que “la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos corresponderá exclusivamente a los Servicios de Farmacia de los Hospitales o de las Estructuras de Atención Primaria del Sistema Nacional de Salud para su dispensación en dichas instituciones, de acuerdo con el artículo 2.6 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios”. Asimismo, aclara que en la medida de lo permitido o requerido, el investigador o la institución podrán asignar alguna o todas sus responsabilidades en relación con la contabilidad de los medicamentos

en investigación en el centro del ensayo a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión. El investigador/institución y/o un farmacéutico u otro individuo apropiado, que haya sido designado por el investigador/institución, deberá mantener un registro del envío del medicamento al centro del ensayo, el inventario, uso por parte de cada sujeto y la devolución al promotor o eliminación alternativa del preparado no utilizado.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en el Título VI, capítulo III, establece como una de las funciones de los servicios de farmacia hospitalaria “efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos con medicamentos”⁷. Esta función también estaba recogida en la anterior Ley del Medicamento de 1990³. Asimismo, en Galicia, la Ley 5/1999, de 21 de mayo, de Ordenación Farmacéutica de Galicia también recoge entre las funciones de los servicios de farmacia hospitalaria “llevar a cabo trabajos de investigación en el ámbito del medicamento y de los productos sanitarios y participar en los ensayos clínicos, así como la custodia y dispensación de los productos en fase de investigación clínica”¹⁰. Más allá de la obligación legal del servicio de farmacia en los ensayos clínicos, el farmacéutico debe garantizar el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica y proporcionar un valor añadido de calidad y seguridad al desarrollo del ensayo¹¹.

Los farmacéuticos participantes en los ensayos clínicos deben firmar el documento de delegación de responsabilidades del investigador principal. Estas responsabilidades se refieren a numerosas actividades que se desarrollan en los servicios de farmacia de los hospitales y que han sido objeto de diversas publicaciones¹¹⁻²⁶. Estas actividades incluyen comprobar la recepción de envíos

de medicamentos en investigación, almacenamiento en condiciones adecuadas con evidencia de las condiciones de temperatura y calibración de los equipos de medición de la misma, dispensación al investigador o a los pacientes, dosificación en condiciones asépticas, mantenimiento del ciego en determinados ensayos, contabilidad de la medicación devuelta por los pacientes, devoluciones al promotor y seguimiento de las caducidades.

Estas actividades llevadas a cabo en los servicios de farmacia están sujetas a monitorización por parte de los monitores de los ensayos clínicos²⁷, que se centran principalmente en lo siguiente:

- Comprobación del almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación. Algunos aspectos se verifican previamente al inicio del ensayo en la visita de selección de centros. Se comprueba que la medicación de los ensayos clínicos se mantiene en una zona de acceso controlado, debidamente identificada, y que la medicación no utilizada está físicamente separada de la usada por los pacientes y devuelta al servicio de farmacia. También se verifica el control de la temperatura en el área de almacenamiento y que los termómetros utilizados están debidamente calibrados de forma periódica.
- Verificación de que la recepción, dispensación, dosificación (si procede) y devolución de los medicamentos están adecuadamente controladas y documentadas. Cualquier devolución de medicación al promotor, tanto utilizada como sin utilizar debe quedar documentada, lo mismo que la destrucción de medicación.

En relación con el almacenamiento, según el estudio de Aldea A et al²⁸ sobre los hallazgos en las auditorías de ensayos clínicos, el almacenamiento de la

medicación ocupa el último lugar en cuanto a desviaciones detectadas, que según este estudio se observó en 2 ocasiones de 23 inspecciones en 6 comunidades autónomas en las que se inspeccionaron 14 servicios de farmacia hospitalaria.

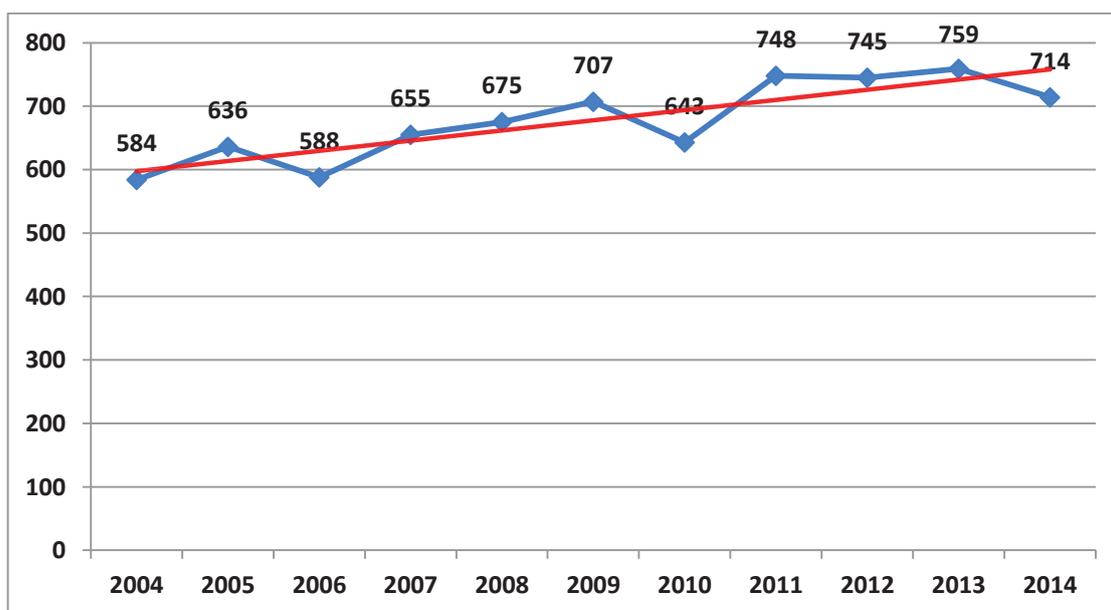
Por otra parte, es imprescindible mantener todas las actividades del servicio de farmacia debidamente documentadas en los registros correspondientes ya que, según las Normas de Buena Práctica Clínica, los registros de dispensación de los medicamentos en investigación y los registros guardados en el servicio de farmacia se consideran “documentos fuente” y deben estar disponibles tanto para las visitas de monitorización de los ensayos clínicos, como para posibles auditorías del promotor o inspecciones por parte de las autoridades sanitarias. Por tanto, el servicio de farmacia desempeña un papel relevante en los ensayos clínicos con medicamentos, actividad que ha adquirido una entidad propia dentro de los servicios de farmacia, especialmente en los centros con gran trayectoria investigadora que tienen en marcha un elevado número de ensayos clínicos.

1.3. Ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Teniendo en cuenta el número de solicitudes válidas de autorización recibidas por la AEMPS en 2007-2008 y el número de solicitudes de ensayos cargadas en la base de datos europea de ensayos clínicos con medicamentos (EudraCT) que contiene información sobre todos los ensayos en los que participa algún centro de un país del Espacio Económico Europeo, España participa aproximadamente en el 10,6% de los ensayos clínicos que se realizan en el Espacio Económico

Europeo²⁹. En las Memorias anuales de la AEMPS³⁰ se recogen los datos de las autorizaciones de ensayos clínicos en España, desistimientos y denegaciones, así como datos de distribución por fase de investigación, distribución en función del interés comercial o no del promotor, por tipo de centro (multicéntrico internacional, multicéntrico nacional o unicéntrico) o por edad y género de la población. En la figura 1 se recoge el número de ensayos clínicos autorizados por la AEMPS en el período 2004-2014, observándose una tendencia bastante estable en los últimos cinco años.

Figura 1. Ensayos clínicos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2004-2014.



Fuente: Elaboración propia, a partir de datos de las Memorias de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Según las Memorias de la AEMPS, en el período 2003-2008, Galicia ocupa la quinta posición en la realización de ensayos clínicos por comunidades autónomas en España después de Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana y Andalucía^{29,30}. En Galicia se han presentado al Comité Autonómico de la Ética de

la Investigación (CAEI Galicia) 188 ensayos clínicos con medicamentos en 2011, 184, 214 y 214 en 2012, 2013 y 2014 respectivamente³¹.

El Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), centro hospitalario de referencia del área sanitaria de A Coruña (562.327 habitantes, 2.754 Km²), es uno de los principales centros que realizan ensayos clínicos en Galicia. Se ha revisado el número de ensayos clínicos con medicamentos desarrollados en este centro desde 1993 a 2014, a partir de los datos recogidos en las memorias anuales del servicio de farmacia, mostrando en la tabla 1 el número de ensayos clínicos activos cada año y el número de pacientes incluidos.

Tabla 1. Ensayos clínicos activos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña 1993-2014

Año	Nº EC activos	Nº pacientes incluidos	Año	Nº EC activos	Nº pacientes incluidos
1993	14	101	2004	97	337
1994	16	159	2005	87	337
1995	25	135	2006	102	323
1996	31	261	2007	129	495
1997	49	214	2008	163	392
1998	58	297	2009	147	393
1999	63	327	2010	175	419
2000	75	424	2011	219	459
2001	94	629	2012	209	551
2002	95	481	2013	265	536
2003	104	362	2014	323	647

Fuente de datos: elaboración propia a partir de datos de las Memorias anuales del Servicio de Farmacia del CHUAC

Desde el año 1993 se ha ido produciendo un incremento anual en el número de ensayos clínicos activos en el centro, excepto durante 2004 y 2005, en los que se produjo una disminución de los mismos. Este descenso ha estado,

probablemente, relacionado con la entrada en vigor de la normativa reguladora de los ensayos clínicos con medicamentos, concretamente del Real Decreto 223/2004⁴, que supuso algunos cambios administrativos importantes, y que fue consecuencia de la transposición de la Directiva 2001/20/CE⁵ a la legislación española. Esta última ha sido derogada por el Reglamento (UE) N° 536/2014 de Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano⁶.

Los fármacos en investigación son cada vez más sofisticados y precisan requisitos de almacenamiento, preparación y monitorización cada vez más estrictos²³, lo que unido al número de ensayos clínicos, repercute directamente en la carga de trabajo de los servicios de farmacia, aunque la dedicación exigida no es igual para todos los ensayos. No se han encontrado estudios publicados que evalúen la complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia, ni que describan un método validado para hacerlo, aunque alguna publicación refiere el crecimiento en el número de ensayos clínicos en los hospitales acompañado de una mayor complejidad de los mismos²².

Está claro que no todos los ensayos clínicos suponen la misma carga de trabajo para el servicio de farmacia ya que las actividades a desarrollar dependen del tipo de ensayo, de los requerimientos de conservación de los medicamentos en investigación, de la necesidad de dosificación en condiciones asépticas, del mantenimiento del ciego, y también del número de pacientes incluidos, de la duración del tratamiento y de las visitas programadas con dispensación de medicamentos. Diferentes publicaciones describen la participación del farmacéutico de hospital en el desarrollo de los ensayos clínicos y las actividades realizadas para una correcta gestión de los medicamentos en investigación, así

como indicadores para medir esta actividad. Gómez Pérez B et al³² publicaron un estudio en 2009 en el que describen indicadores que reflejan la actividad del servicio de farmacia en ensayos clínicos en cinco hospitales españoles de tercer nivel. Entre esos indicadores incluyen: número de ensayos clínicos activos, número de pacientes atendidos, número de dispensaciones realizadas, número de entradas de medicación recibidas, número de dosificaciones preparadas y número de visitas de monitorización, inicio o cierre. En esta publicación también se observa una falta de uniformidad entre la medida de los indicadores en los diferentes hospitales lo que dificulta o impide en algún caso la comparación entre ellos, pero evidencian la carga de trabajo que representan. En la tabla 2 se recogen los indicadores que figuran en el cuadro de mandos de actividad del servicio de farmacia del CHUAC en relación con los ensayos clínicos en el período 2008-2014.

Tabla 2. Indicadores de actividad de ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña 2008-2014.

INDICADORES DE ACTIVIDAD	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nº EC activos	163	147	175	219	209	265	323
Nº pacientes con dispensaciones	392	393	419	459	551	536	647
Nº dispensaciones	2130	2122	1993	2289	2481	2328	2941
Nº líneas dispensadas	*	*	*	*	*	5012	6895
Nº dosificaciones preparadas	*	1408	1599	1274	1344	1562	1723
Nº entradas recibidas	*	530	454	595	632	760	964
Nº líneas entradas	*	*	*	*	*	5781	7567
Nº visitas monitores	328	283	307	374	415	486	574
Nº auditorías	2	1	2	4	2	1	4

Fuente: Memorias anuales del Servicio de Farmacia del CHUAC.

*Datos no disponibles

1.4. Coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos

De acuerdo con el artículo 35 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, entre las responsabilidades del promotor se encuentra, en otras, suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, aunque excepcionalmente se podrán acordar con el centro otras vías de suministro. Esta responsabilidad del promotor ya figuraba en el anterior Real Decreto 561/1993. En el contrato de los ensayos clínicos entre el promotor y el centro participante, en el apartado de obligaciones de las partes intervinientes, entre las obligaciones del promotor, es importante definir correctamente el concepto de medicamento en investigación para confirmar cuáles de los fármacos serán aportados por el promotor y cuáles serán aportados por el hospital³³.

Resulta obvio que el suministro gratuito de los medicamentos en investigación supone un ahorro para el sistema sanitario público o cualquier otro financiador y tiene un impacto en el gasto farmacéutico, sin embargo éste ha sido escasamente cuantificado en nuestro ámbito. Los ensayos clínicos son esenciales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos, la participación en los mismos ofrece a los pacientes la oportunidad de acceder a terapias todavía no disponibles además de contribuir al avance científico. Mientras que los beneficios intangibles son obvios para los pacientes, los investigadores y los gestores, los beneficios tangibles de llevar a cabo ensayos clínicos no están tan ampliamente documentados³⁴.

El contexto de crisis económica y de creciente gasto sanitario parecen razones importantes para conocer y cuantificar los ahorros generados como

consecuencia de la realización de ensayos clínicos. En la bibliografía existen estudios de evaluación de costes evitados en medicamentos en ensayo clínico, y estudios de evaluación de costes de desarrollar ensayos clínicos en comparación con los costes de los cuidados estándar, sobre todo en el campo de la oncología. El coste evitado se define como un gasto que se habría tenido que abonar si el paciente no hubiese participado en un ensayo clínico con aportación gratuita de los medicamentos³⁵⁻³⁷.

Para abordar el cálculo del coste evitado es necesario definir previamente la perspectiva desde la que se valoraran los costes. Podría ser desde el punto de vista del centro participante, mayoritariamente hospitales, o desde una perspectiva más amplia como la del sistema sanitario. En ambos casos los costes implicados son diferentes, aunque los costes desde la perspectiva del sistema sanitario público engloban a los costes hospitalarios. Para poder diferenciar unos de otros es necesario tener en cuenta el tipo de pacientes incluidos en los ensayos clínicos, ambulantes o ingresados, y en el caso de pacientes ambulantes también hay que considerar las condiciones de dispensación de los medicamentos³⁸⁻³⁹:

- Uso hospitalario,
- Diagnóstico hospitalario con dispensación hospitalaria,
- Diagnóstico hospitalario con dispensación en oficina de farmacia (con o sin aportación reducida por el paciente), o
- Dispensación con receta médica en oficina de farmacia (con o sin aportación reducida por el paciente).

A continuación se resumen algunos antecedentes bibliográficos de estudios de coste evitado en medicamentos en investigación.

McDonagh MS et al³⁷ calcularon los costes y los ahorros generados por los servicios de medicamentos en investigación en dos instituciones en Estados Unidos durante los años 1996 y 1997. Se examinan los costes de personal, facturación del servicio y coste evitado. Consideran coste evitado aquel que tendrían que haber pagado de no haber existido la intervención. Cuando en un estudio los medicamentos se proporcionan gratis, el servicio de farmacia no tiene que incurrir en los gastos de adquisición de los mismos, lo que reduce el presupuesto anual de medicamentos. Cuantificaron las dosis reales de tratamiento activo recibidas por los pacientes (no las dosis de placebo) y los medicamentos en investigación para los que existía una alternativa terapéutica comercializada, que fue la utilizada para el cálculo de los costes. Los ensayos con medicamentos para los que no existía una alternativa comercializada fueron excluidos del estudio. También se valoraron los ingresos a partir de los registros de facturación y los costes de personal. En el período estudiado se realizaron 255 ensayos, el servicio de medicamentos en investigación facturó 88.885\$ y recibió 77.661\$. 72 de 255 EC fueron apropiados para realizar el cálculo del coste evitado, que supuso 2.881.113\$ (aproximadamente el 8% del presupuesto anual en medicamentos) y correspondió mayoritariamente a oncología (1.200.000\$) y SIDA (1.000.000\$). El ahorro global fue de 2.709.662\$ después de considerar todos los costes implicados en el servicio de medicamentos en investigación.

El objetivo del estudio realizado por Lafleur et al³⁶ en Estados Unidos, fue cuantificar el coste evitado en medicamentos y los ingresos generados por el servicio de medicamentos en investigación en un período de dos años fiscales

(2000-2001 y 2001-2002). También evaluaron la carga de trabajo que supusieron los ensayos clínicos para los miembros del servicio de farmacia que no pertenecían al servicio de medicamentos en investigación. Catalogaron los ensayos clínicos en dos grupos en función de su potencial para generar costes evitados. Dentro de los que tenían coste evitado potencial incluyeron estudios con medicamentos comercializados para nuevas indicaciones que eran proporcionados gratis por los promotores y estudios con medicamentos no aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) pero para los que existían alternativas terapéuticas comercializadas. Se excluyeron los que no tenían potencial coste evitado: estudios con medicamentos no aprobados por la FDA para los que no existía una alternativa comercializada, estudios llevados a cabo en pacientes que no se hubiesen tratado fuera de dichos estudios y estudios en voluntarios sanos. Se consideró el coste evitado como aquel que habrían tenido que pagar si los medicamentos no hubiesen sido suministrados por el promotor. El coste de las dosis de placebo fue considerado como si fuese tratamiento activo. Para calcular los ingresos generados por los ensayos se tuvieron en cuenta las tasas del servicio de medicamentos en investigación (tasa de inicio del estudio, de mantenimiento, de cierre, por dosis dispensada). La carga de trabajo para los miembros del servicio de farmacia no pertenecientes al servicio de medicamentos en investigación se cuantificó como número de dosis dispensadas por ese personal. Durante este período se llevaron a cabo 139 ensayos, en 51/139 estaba implicado un medicamento ya comercializado, en 56/139 un medicamento no comercializado pero que tenía una alternativa terapéutica comercializada y los 32/139 restantes no fueron elegibles para el estudio del coste evitado. El 47% de los ensayos eran en cáncer, seguidos de enfermedades infecciosas 12%. El coste

evitado total fue de 1.791.646\$ el primer año y 3.297.022\$ el segundo año. En este estudio el coste evitado en medicamentos más los ingresos obtenidos supusieron el 17,8% del presupuesto en medicamentos para pacientes ingresados.

En el estudio realizado por Uecke O et al⁴⁰ cuantificaron los ahorros en costes de medicamentos en 11 hospitales alemanes entre 2002-2005 y examinaron la relación entre los investigadores y los administradores en relación a los ensayos clínicos. Analizaron 88 ensayos clínicos en oncología, en los que participaron 29 investigadores en 11 hospitales. Para calcular el ahorro en primer lugar entrevistaron a los investigadores para saber cuál sería el tratamiento estándar utilizado en los pacientes si éstos no hubiesen participado en un ensayo clínico, y en base al coste del tratamiento estándar se estimó el coste evitado. Los resultados mostraron un ahorro potencial de 5,1 millones de euros frente a un coste evitado real de 1,5 millones. Los administradores del hospital infraestimaron las dificultades de los investigadores debidas a la falta de recursos de personal para la realización de ensayos clínicos. Los autores proponen apoyar a los investigadores con recursos humanos adicionales y así permitir realizar un mayor número de ensayos clínicos que a su vez generarían mayores ahorros en medicamentos.

Bredin C et al³⁴ realizaron un estudio en Canadá para determinar si en su institución se evitaban costes en medicamentos como consecuencia de la participación de los pacientes en ensayos clínicos en cáncer y cuantificar el beneficio financiero de la investigación clínica. Entre 13 grupos de tumores se seleccionaron 5, por disponer de información más completa, accesible y que abarcaban un amplio ámbito de actividad de la unidad de investigación clínica:

pulmón, hematología, neurología, genitourinario y ginecología. Calcularon el coste real y potencial evitado en medicamentos. Para calcular el coste real evitado consideraron el tratamiento estándar que hubiera recibido el paciente si no se hubiese incluido en un ensayo clínico. Para el cálculo del coste potencial evitado se tuvo en cuenta la duración total del tratamiento especificada en el protocolo de cada ensayo clínico, esto se calculó para disponer de un límite superior o coste máximo evitado. De 101 ensayos (90 promovidos por la industria farmacéutica y 11 por grupos cooperativos), finalmente incluyeron 37 en este estudio, en los que se habían incluido 250 pacientes entre 2001-2006, y se habían utilizado 24 medicamentos diferentes. Calcularon el coste medio evitado por paciente y por medicamento. El coste medio real evitado por paciente osciló entre 11,76-249.731,70\$ mientras que el potencial varió entre 14,14-286.650,70\$. Los autores concluyen que existen beneficios económicos como resultado de la participación de pacientes en ensayos clínicos en los que los fármacos son proporcionados por el promotor. Los costes evitados dependen del tipo de fármaco estándar utilizado en esas patologías y del diseño de los estudios, y esos costes evitados son un beneficio adicional que los ensayos clínicos pueden aportar a una institución.

En el estudio realizado en un hospital de Taiwan (2500 camas) por Shen LJ et al⁴¹ analizaron los beneficios económicos de los ensayos clínicos patrocinados sobre el gasto farmacéutico durante 2008. Se realizaron 194 ensayos, en 107 de ellos el coste evitado se estimó en base al precio del medicamento en investigación y en 38 se calculó en base al precio del tratamiento estándar. En 49 ensayos el coste evitado no pudo calcularse por falta de datos de precio tanto en el grupo experimental como en el grupo control. El coste evitado fue de 11,8

millones de dólares, de los que 10,6 millones se estimaron en base al precio del medicamento. El 75% del coste evitado fue generado por agentes antineoplásicos. También calcularon los costes medios evitados por ensayo clínico, por paciente y por medicamento. El 49% del coste evitado fue en ensayos clínicos en fase III y el 32% en fase II. Los autores señalan algunas limitaciones del estudio como utilizar los precios de mercado de los medicamentos en Taiwan, no haber considerado tratamientos de soporte como antieméticos y factores estimulantes de colonias en tratamientos antineoplásicos, o antidiarreicos o antihistamínicos en terapias dirigidas.

El estudio realizado por Grossi F et al⁴² realizado en Italia durante 2010 evalúa el efecto de los ensayos clínicos sobre el ahorro en el gasto farmacéutico a expensas de los medicamentos proporcionados de forma gratuita por los promotores, centrándose en antineoplásicos en base al incremento que ha experimentado su coste en los últimos años. En los ensayos clínicos con nuevos antineoplásicos el medicamento en investigación puede añadirse a la terapia estándar o bien compararse frente a la misma, y en ambos casos el tratamiento estándar puede ser proporcionado sin coste para el hospital ni para el sistema de salud. Evaluaron el número total de pacientes con cáncer de pulmón microcítico, no microcítico y mesotelioma pleural maligno, tratados con antineoplásicos. Se compararon los pacientes con tratamiento estándar en la práctica clínica habitual con pacientes incluidos en ensayos clínicos financiados con fondos públicos o promovidos por la industria farmacéutica. En el caso de ensayos patrocinados se tuvieron en cuenta tanto los pacientes de la rama experimental como los de la rama control. El cálculo de los costes se realizó por mg teniendo en cuenta cómo se realiza la dosificación para evitar desechar medicamentos. Las subvenciones

aportadas por las compañías farmacéuticas fueron calculadas en base a los contratos de los ensayos clínicos y tuvieron en cuenta sólo las aplicables a 2010. También consideraron los gastos de personal de la unidad. 196 pacientes recibieron tratamiento antineoplásico, 152 en práctica clínica habitual o en ensayos no patrocinados y 44 en ensayos patrocinados. Se administraron 606 ciclos de quimioterapia, 436 práctica clínica (supusieron 556.649€ que fueron asumidos por el sistema nacional de salud italiano) y 170 en ensayos patrocinados (243.154€). La inclusión de 44 pacientes en ensayos clínicos con aportación gratuita de los medicamentos permitió ahorrar el 243.154€, que supusieron el 30% del presupuesto anual en antineoplásicos. Adicionalmente, ingresaron 235.965€ procedentes de las compañías farmacéuticas que cubrieron completamente los salarios brutos del personal de la unidad que ascendieron a 220.377€. Señalan una posible limitación en relación al tipo de pacientes incluidos en los ensayos clínicos que podrían ser pacientes más motivados y recibir más ciclos de tratamiento lo que sobreestimaría los costes.

Corvaisier et al³⁵ evaluaron el coste evitado en medicamentos como consecuencia de su aportación gratuita por los promotores. Definieron coste evitado como un coste que se habría tenido que pagar si el paciente no se hubiese incluido en un ensayo clínico. De 109 ensayos activos en el año 2000 seleccionaron 56, de los que sólo en 46 fue posible el cálculo del coste evitado. Estos 46 ensayos, que incluyeron 280 pacientes, estudiaban medicamentos en investigación para los que existía una alternativa comercializada, suponiendo un coste total evitado durante el año 2000 entre 585.492-603.674€. En 14 ensayos calcularon el coste en base al medicamento del grupo control, en 14 EC en base una alternativa comercializada, en 14 en base al propio medicamento investigado

que estaba disponible en el mercado, y en los otros 4 se hizo el cálculo utilizando un medicamento que no disponía de autorización de comercialización en la misma indicación estudiada en el ensayo. Los ensayos clínicos asociados a un mayor ahorro fueron los correspondientes a esclerosis múltiple y déficit de hormona de crecimiento. Estas dos indicaciones terapéuticas (11 ensayos y 113 pacientes) representaron el 94% del coste evitado total.

Marion AC et al¹¹ realizaron un estudio retrospectivo en 1999 en un hospital de 1450 camas en Francia. Llevaron a cabo un estudio de costes valorando las ganancias del servicio de farmacia (tasa de inicio por ensayo clínico, tasa por dispensación y tasa por dosificación, solo aplicables a ensayos financiados por la industria farmacéutica pero no a ensayos promovidos por grupos científicos o por investigadores independientes, es decir sólo aplicable a ensayos de tipo comercial), los costes evitados en medicamentos aportados gratis por los promotores (sólo consideraron costes directos) y los recursos hospitalarios consumidos. En este último apartado tuvieron en cuenta el salario del personal implicado en los ensayos clínicos. La diferencia entre las ganancias más los costes evitados y los recursos consumidos fue favorable hacia la realización de ensayos clínicos, mostrando un beneficio de 306.308 euros, que supone un 2,6% del presupuesto en medicamentos de esa institución. El coste evitado en medicamentos durante 1999 supuso 364.915€, correspondiendo la mayor parte a medicamentos para el tratamiento de la hepatitis c crónica (ribavirina e interferon), concordando con que el 55% de los ensayos correspondían a la especialidad de hepatología.

Diferentes estudios publicados analizan los costes de llevar a cabo un ensayo clínico en pacientes con diferentes tipos de cáncer y los comparan con los cuidados estándar, valorando no sólo los medicamentos en investigación sino otros aspectos tales como consultas médicas, pruebas diagnósticas, de imagen o de laboratorio⁴³⁻⁴⁹. Kessler LA et al⁵⁰ llevaron a cabo un estudio de este tipo en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que precisaron ingreso hospitalario, evaluaron 25 pacientes incluidos en ensayos clínicos y 25 pacientes en el grupo control (pacientes que rechazaron participar en los ensayos). Encontraron una reducción significativa de los costes 6.267\$ frente a 9.979\$ ($p=0.03$), observando la mayor diferencia en el gasto farmacéutico (642\$ frente a 1.797\$, $p=0.002$).

Wagner JL et al⁴³ desarrollaron un estudio para comparar los costes de los cuidados de pacientes con cáncer a lo largo de 5 años (1988-1994), incluyeron 61 pares de casos-contrroles. Los casos eran pacientes incluidos en ensayos fase II o fase III y los controles eran pacientes que cumplían criterios para ser incluidos pero que no fueron reclutados. Estos 61 pares de casos fueron seguidos a lo largo de 5 años y valoraron todos los costes del hospital, del médico y de servicios auxiliares. La variable principal de valoración fue el coste incremental de los cuidados médicos de los casos frente a los controles. Los pacientes incluidos en ensayos supusieron un coste medio superior en 2.120\$ (5,1%) a los no incluidos para el período global de los cinco años, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,22$). Sí obtuvieron diferencias significativas en la mediana de costes entre ambos grupos ($p=0.03$). Los autores opinan que las diferencias no son muy grandes para considerar una patología de alto coste como es el cáncer, aunque deberían hacerse estudios en otros ámbitos para extraer conclusiones

más sólidas. En este estudio se excluyeron del cálculo de los costes los medicamentos de prescripción en receta ambulatoria. Los medicamentos en investigación son normalmente aportados por los promotores de los ensayos y no forman parte de los costes asumidos por los pacientes o las aseguradoras. Sin embargo, otros medicamentos, como la terapia de soporte utilizada en pacientes con cáncer debería añadirse a los costes de los cuidados.

Bennett CL et al⁴⁴ evaluaron los costes directos médicos de 35 pacientes con cáncer de mama, pulmón, colon, próstata y linfoma, incluidos en ensayos clínicos en fase II, con 35 controles, desde la perspectiva de “un tercer pagador”. Los gastos obtenidos en 6 meses fueron similares 57.542\$ para pacientes en ensayos y 63.721\$ para los pacientes del grupo control ($p=0.4$). Los autores concluyen que es necesario evaluar los costes en un período más largo.

Fireman BH et al⁴⁵ compararon los costes directos de los cuidados médicos de 135 pacientes incluidos en 22 ensayos clínicos en cáncer (12 en cáncer de mama) durante un año (en el período 1994 a 1996) y 135 pacientes no incluidos en ensayos en el grupo control. La media de costes para los pacientes incluidos en ensayos fue el 10% superior frente al grupo control (17.003\$ vs 15.516\$, $p=0.011$). El principal componente de la diferencia fueron los costes de la quimioterapia, que incluyen los costes de las visitas y los de los medicamentos (4.815\$ vs 3.439\$, $p<0.001$). La mayoría de esa diferencia fue atribuida al elevado número de visitas de quimioterapia, aunque las diferencias de costes estuvieron atenuadas por la donación de fármacos por los promotores. Analizaron los costes de 11 pacientes incluidos en ensayos con trasplante de médula ósea y en ese caso los costes fueron el doble, estando al borde la significación estadística

($p=0.054$). En el caso de los pacientes sin trasplante de médula ósea los costes fueron similares. Los autores concluyen que el análisis de los costes no reveló diferencias sustanciales en los costes directos de los cuidados médicos.

Un estudio realizado en Estados Unidos por Goldman et al⁴⁶ señala un coste incremental de los cuidados directos en ensayos clínicos promovidos por el *National Cancer Institute* del 6,5% respecto a los cuidados fuera de los ensayos. Realizaron un estudio con 932 pacientes incluidos en ensayos promovidos por el *National Cancer Institute* en 83 ensayos llevados a cabo en diferentes centros en Estados Unidos, y 696 pacientes no incluidos en ensayos, en un estadio similar de la enfermedad. La variable principal fueron los costes directos del tratamiento, se excluyeron los costes administrativos y otros costes de investigación. Las diferencias en los costes fueron modestas, aproximadamente en un periodo de 2,5 años, sin encontrar diferencias significativas: 35.418\$ vs 33.248\$ $p=0.11$. Para los ensayos en fase III, la diferencia fue el 3,5% ($p=0.22$), menor que para ensayos en fase I o II que fue 12,8% ($p=0,20$). Los participantes que fallecieron y estaban incluidos en ensayos tuvieron costes más altos que los participantes que fallecieron y no estaban incluidos en ensayos (17,9%, 39.420\$ vs 33.432\$, $p=0,15$).

Liniker E et al⁴⁷ publicaron un estudio en el que parten de la premisa de que los costes de incluir a un paciente en un ensayo clínico son superiores a los costes de los cuidados estándar. Realizaron una revisión de los costes implicados en los ensayos clínicos en cáncer para conocer la magnitud de los mismos en una institución en el Reino Unido durante 2009 y 2010. Identificaron todos los pacientes oncológicos y revisaron los protocolos de los ensayos clínicos para asignar los costes de cada rama de tratamiento. Los costes no incluyeron los

costes de seguimiento una vez finalizado el tratamiento. Durante los 2 años estudiados, 357 pacientes fueron reclutados en 53 ensayos. 27 ensayos clínicos fueron no comerciales y 26 comerciales. Al comparar los costes de los ensayos no comerciales con los del estándar de cuidados se observó un exceso de 431 libras por paciente, mientras que en los ensayos comerciales hubo un ahorro de 9.294 libras. Hubo un ahorro global de 388.719 libras en 2009 y de 496.556 libras en 2010, mayoritariamente atribuibles a la provisión gratuita de los medicamentos.

Jones B et al⁴⁸ valoraron aspectos económicos en ensayos clínicos en cáncer de próstata en un estudio observacional retrospectivo realizado en Canadá, en el que compararon los costes de 59 pacientes que estaban participando en 13 ensayos clínicos fase II o III, 6 financiados por la industria farmacéutica, 6 por un grupo científico y 1 por un investigador, y los compararon con los costes de un número igual de pacientes que recibieron cuidados estándar (pacientes elegibles para participar en un ensayo pero que no aceptaron participar). Registraron siete variables, entre ellas el gasto farmacéutico. En los ensayos clínicos comerciales, financiados por laboratorios farmacéuticos que aportaron gratuitamente los medicamentos se registró coste cero en este apartado. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en el consumo global de recursos entre los pacientes incluidos en los ensayos clínicos y los no incluidos (10593\$ frente a 10613\$, $p=0,99$) ni en los gastos farmacéuticos, aunque sí detectaron diferencias en el número de consultas médicas, en las consultas de enfermería y en el número de procedimientos realizados, siendo más elevados en los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los autores atribuyen estas diferencias al seguimiento más estrecho que se realiza en los ensayos clínicos para garantizar la seguridad del paciente, como

demuestran las visitas médicas más frecuentes y mayor número de pruebas realizadas.

Jones B et al⁴⁹ también compararon los costes de 97 pacientes con cáncer de mama incluidos en 8 ensayos clínicos en fase III desarrollados entre 2006-2009 en Canadá, frente a los costes de 97 pacientes candidatas a participar en esos ensayos pero que no aceptaron participar. Examinaron siete variables, entre ellas el gasto farmacéutico, igual que en estudio que llevaron a cabo en cáncer de próstata. Los costes globales fueron superiores en el grupo de pacientes incluidas en ensayos clínicos 16.418\$ frente a 10.002\$ ($p=0.046$). El gasto farmacéutico fue la variable en la que las diferencias fueron mayores, pero después de excluir los medicamentos que fueron aportados sin cargo para la institución por los promotores las diferencias se volvieron menores y dejaron de ser significativas. Este estudio demostró que, si bien existen diferencias en la distribución de los costes de la atención de pacientes incluidos en los ensayos clínicos en cáncer de mama frente a cuidados estándar, la diferencia es relativamente pequeña y no significativa cuando se corrige por el efecto de ahorro de costes de fármacos aportados por los promotores. Estos hallazgos son similares a los vistos en una cohorte de pacientes con cáncer de próstata examinados anteriormente por los mismos autores, por lo que el conjunto de estos resultados cuestionan aún más la idea de que los ensayos clínicos son una carga en un sistema de salud público o para otros financiadores. El gasto farmacéutico, aunque no significativamente diferente entre los grupos, fue el factor que más contribuyó a la diferencia total de los costes. La variación en los costes farmacéuticos representa la variedad de los tratamientos disponibles para las diferentes etapas del cáncer de mama. Si los

medicamentos suministrados por el promotor se excluyen del análisis, se pierde la significación y los grupos se hacen estadísticamente indistinguibles.

En el Reino Unido, la Guía AcoRD (*Attributing the costs of health and social care Research & Development*)⁵¹ proporciona un marco para identificar, atribuir y recuperar los costes asociados con la investigación, de manera transparente, sólida y consistente. Aclara la distinción entre los costes de la investigación, los costes del tratamiento y los costes de soporte. Los costes de la investigación, es decir costes del propio desarrollo del ensayo, finalizan cuando acaba el ensayo y están relacionados con las actividades desarrolladas para responder a la pregunta de investigación. Los costes del tratamiento se refieren a costes del cuidado de los pacientes, los cuales deberían continuar si la intervención continúa una vez finalizado el ensayo. Los costes de soporte, es decir, costes adicionales del cuidado del paciente asociado a la investigación, los cuales deberían finalizar al acabar el ensayo, incluso aunque la intervención continúe proporcionándose al paciente. En el Reino Unido, en los ensayos comerciales estos tres aspectos deben ser asumidos por el promotor del ensayo. En ensayos no comerciales los costes de la investigación son asumidos por las fundaciones financiadoras, los costes de soporte por los presupuestos de I+D mientras que los costes del tratamiento son asumidos por el proceso normal de asistencia.

Jacobs VR⁵² describe en un diagrama de flujos todos los costes implicados en la realización de un ensayo clínico, elaborado a partir del estudio principalmente de ensayos en cáncer de mama y de ovario realizados en un hospital alemán a lo largo de 5 años. Según este autor, deben considerarse todos los costes antes de decidir participar en un estudio y han de distinguirse aquellos necesarios desde el punto de vista médico de aquellos otros relacionados con el

estudio. Mientras que los primeros han de ser sufragados por el sistema de salud, los segundos deben ser asumidos por el promotor del ensayo. Uno de los puntos que plantea es que el uso de medicación fuera de ficha técnica en alguna de las ramas del ensayo debe ser pagado por el promotor. Según este autor aunque las razones económicas no deberían ser la base de la decisión para participar o no en un ensayo determinado, sí deben ser conocidas y cuidadosamente evaluadas, sobre todo en tiempos de recursos limitados y restricciones presupuestarias. Asimismo señala otras razones conocidas para participar en ensayos clínicos como reputación científica, prestigio personal del investigador principal, publicidad del hospital, contribuir al avance científico u ofrecer opciones terapéuticas a determinados pacientes con opciones limitadas.

Kaló Z et al⁵³ realizaron un estudio para determinar la contribución de los ensayos clínicos al producto interior bruto en Hungría, para lo que hicieron una encuesta anónima entre las compañías farmacéuticas y las organizaciones de investigación por contrato para estimar el empleo relacionado con los ensayos clínicos y los ingresos generados. El coste evitado en medicamentos fue 67 millones de dólares, se generaron 900 empleos, 166,9 millones de dólares entre organizaciones de investigación por contrato y compañías farmacéuticas y 165,6 millones de dólares de ingresos para los proveedores de cuidados médicos en Hungría. La contribución al producto interior bruto fue del 0,2%. Los autores concluyen que la participación en ensayos clínicos resulta en beneficios en salud, en beneficios financieros y beneficios intangibles que contribuyen a la sostenibilidad de sistema de salud, especialmente en países con recursos limitados. Reconocen que utilizaron un enfoque conservador y que se necesitan más estudios para reforzar estos hallazgos. Para determinar el valor de los

medicamentos en investigación se basaron en el precio del medicamento comparador o en el de un medicamento similar correspondiente al mismo grupo terapéutico según la clasificación ATC (en tres casos utilizaron los precios en Alemania al no estar disponible ninguna de las opciones en Hungría). Como no se conocía la tasa real de reclutamiento, después de consultar a 6 organizaciones de investigación por contrato asumieron una tasa de reclutamiento del 80%, basándose en opiniones de expertos. Los 67 millones de dólares americanos que se estimaron como evitados en ensayos en fases II, III y IV, correspondieron a un 2,52% del presupuesto farmacéutico en Hungría. El 65% correspondió a ensayos en fase III, 15% en fase II y 20% en fase IV. Las tres áreas que representaron el 75% del coste evitado en medicamentos, incluyendo al 30% de los pacientes, fueron oncología, enfermedades del sistema nervioso y enfermedades del sistema musculoesquelético.

En España, García-Pavía et al⁵⁴ describe un ahorro global para el sistema nacional de salud derivado de la participación de 57 pacientes con hipertensión arterial esencial en 4 ensayos clínicos en fase III. Se valoraron los costes de las visitas médicas además de los fármacos. Definieron el ahorro derivado de la participación del paciente en un ensayo como la diferencia entre el gasto que el sistema sanitario estaba realizando para atender a un paciente con hipertensión arterial esencial y el gasto que el sistema sanitario realizó durante la participación de ese sujeto en el ensayo. Obtuvieron un ahorro para el sistema sanitario de 70.564 pesetas (año 1999) del cual el 70,7% correspondió a coste evitado en medicamentos. Los autores concluyen que el ahorro que supone para el servicio nacional de salud la participación en ensayos clínicos puede suscitar un amplio campo de actuación sobre la economía sanitaria española, además de un ahorro

económico considerable, ofrece la posibilidad de que el paciente contribuya al desarrollo de opciones terapéuticas más eficaces y seguras.

Asimismo, Izquierdo-Alonso et al⁵⁵ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue cuantificar el ahorro para el sistema sanitario derivado de la participación de pacientes asmáticos en un ensayo clínico. La variable principal fue el coste total para el sistema de salud durante el ensayo clínico y durante el período control (período de tiempo igual a la participación del paciente en el ensayo, previo o posterior al mismo) y como variables secundarias el coste de pruebas complementarias, el coste de consultas y el coste de fármacos antiasmáticos. Determinaron dos tipos de ahorro: ahorro neto, como la diferencia de costes en los recursos consumidos en ambos períodos y ahorro bruto, como los costes de los fármacos consumidos durante el período del ensayo que han sido sufragados por el promotor. De forma global, los costes para el sistema sanitario en fármacos y en consumo de recursos sanitarios fueron significativamente menores ($p < 0,001$) cuando los pacientes participan en un ensayo clínico. Cuantificaron un ahorro total (fármacos, consultas y pruebas complementarias) para el sistema de salud de 21,18€ por paciente y semana, y contabilizando sólo los fármacos antiasmáticos sería 9,71€ por paciente y semana (95% IC: 8,3-11,1). Concluyeron que la participación de un paciente en un ensayo clínico en asma genera un beneficio económico para el sistema sanitario que se hace más patente a medida que aumenta la gravedad del proceso. Según estos autores, a pesar de que la Ley de Garantías y uso racional de los medicamentos de 2006⁷ (título III, artículo 58) recoge que las autoridades sanitarias deberán facilitar la realización de ensayos clínicos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud tanto en atención primaria como en hospitalaria, esto no siempre es así, no siempre se facilita esta actividad,

en algunos casos argumentando que los ensayos clínicos incrementan el gasto sanitario y también que distorsionan el funcionamiento de una unidad asistencial.

Llisteri Caro JL et al⁵⁶ escriben un editorial titulado "La investigación como fuente de sostenibilidad del sistema sanitario en atención primaria" en el que reflexionan sobre la realización de ensayos clínicos en atención primaria, apostando por los mismos en ese nivel asistencial. Señalan que hay una percepción por parte de la Administración Sanitaria en España que realizar ensayos clínicos en atención primaria supone promoción del fármaco y más gasto añadido, señalando que sin embargo, no hay una relación directa entre la realización de ensayos clínicos y el incremento en la factura farmacéutica. Es más, en el ensayo, el promotor está suministrando los medicamentos durante el tiempo que dura el estudio, además de sufragar la mayoría de pruebas que se realizan durante el seguimiento del paciente. Por tanto, la administración también se beneficia de los ensayos clínicos en términos de ahorro en gasto farmacéutico, coste de pruebas complementarias para diagnóstico y seguimiento y además percibe ingresos en concepto de gastos que se sustraen del pago a los investigadores. En tiempos de crisis, la investigación proveniente de los ensayos clínicos con medicamentos proporciona, además de conocimiento, publicaciones, satisfacción e ingresos económicos para los investigadores y para la Administración.

Santolaya R et al⁵⁷ realizó un estudio para evaluar si la participación de pacientes con infección por VIH en ensayos clínicos produce ahorros o un incremento de los costes, partiendo de que en los ensayos promovidos por la industria farmacéutica el tratamiento farmacológico es financiado por el promotor

durante la realización del ensayo, pero al finalizar el ensayo se puede generar un coste extra por la continuación del tratamiento ensayado. Analizaron los antirretrovirales dispensados a los pacientes antes, durante y después de la participación en ensayos clínicos o en estudios de extensión durante un período de 2 años. Las variables medidas fueron: 1/ Costes evitados (diferencia entre el coste diario durante el ensayo y el coste diario antes del ensayo); 2/ Costes generados (diferencia entre el coste diario al final del ensayo y el coste diario antes del ensayo); 3/ Balance entre los costes evitados y los costes generados; y 4/ Número de días que el paciente recibió el medicamento una vez que el ensayo finalizó para generar costes considerándolos costes evitados. Estudiaron 61 pacientes. El coste del tratamiento durante el ensayo fue menor que antes de la participación en el ensayo. El ahorro medio fue de 10,38\$ por paciente y día (95%IC: -5,9 – 14,84). El coste medio generado fue 8,74\$ por paciente y día (95%IC: 3,95-13,52). Concluyen que la participación de un paciente en un ensayo clínico o en un estudio de acceso expandido genera un coste extra una vez que finaliza el ensayo porque el coste del tratamiento es superior al finalizar el estudio. En este estudio, el coste diario de medicamentos ahorrados durante el estudio fue similar al coste diario generado.

La factura farmacéutica del sistema nacional de salud en España supuso 17.990 millones de euros en 2010, de los que el 32,14% corresponden al gasto hospitalario. Este último ha representado un apartado cada vez más importante dentro del gasto farmacéutico, pasando de 18,88% del total en 1995, al 22,70% en 2000, 26,26% en 2005 y 32,14% en 2010⁵⁸. Dentro del gasto hospitalario se encuentran, entre otros, los medicamentos biológicos para el tratamiento de las

patologías reumáticas y los hemoderivados tanto de origen plasmático como recombinantes.

El servicio de reumatología es uno de los servicios clínicos del CHUAC que realiza un mayor número de ensayos clínicos, aproximadamente un 22% de los realizados en la última década, reclutando un importante número de pacientes. El avance terapéutico en enfermedades reumáticas en los últimos años ha posicionado en el mercado un grupo de medicamentos biológicos con un elevado impacto en el gasto farmacéutico, siendo mayoritariamente de dispensación hospitalaria y por tanto con cargo al presupuesto del hospital.

Los factores de coagulación constituyen uno de los principales grupos terapéuticos de gasto farmacéutico en los hospitales. Estos medicamentos, que constituyen la base del tratamiento de las coagulopatías congénitas aparecieron en el mercado farmacéutico en los años 70 y desde entonces han evolucionado desde concentrados obtenidos a partir de fraccionamiento de plasma de donantes sanos hasta nuevos medicamentos recombinantes obtenidos por procesos biotecnológicos.

Los hemoderivados representaron el 9,72% del gasto farmacéutico hospitalario en el año 2000, el 6,66% en 2005 y el 7,03% en 2010. Dentro de los hemoderivados, los que han experimentado un mayor incremento en términos absolutos son los factores de la coagulación, seguidos de las inmunoglobulinas y la albúmina. En España se gastaron 116 millones de euros en factores de la coagulación en el año 2000, 103 millones en 2005 y 217 millones en 2010⁵⁸.

En la tabla 3 se recoge el gasto farmacéutico total del CHUAC, el gasto en terapias biológicas y el gasto en factores de coagulación en el período 2001-2012.

Se puede observar el importante crecimiento experimentado en el gasto de medicamentos biológicos así como el alto impacto de los factores de la coagulación en el gasto farmacéutico.

Tabla 3. Gasto farmacéutico en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (2001- 2012)

Año	Gasto farmacéutico total	Gasto terapias biológicas	Gasto hemofactores
2001	21.807.186 €	252.433 €	2.011.564 €
2002	23.899.965 €	415.186 €	2.121.924 €
2003	26.719.744 €	1.028.066 €	3.218.366 €
2004	Dato no disponible	1.486.204 €	3.194.050 €
2005	Dato no disponible	1.900.000 €	3.992.500 €
2006	Dato no disponible	Dato no disponible	Dato no disponible
2007	44.867.892 €	Dato no disponible	Dato no disponible
2008	53.103.330 €	3.905.578 €	4.275.987 €
2009	59.579.296 €	5.170.316 €	4.244.249 €
2010	62.012.729 €	5.960.960 €	4.364.254 €
2011	63.564.129 €	7.072.435 €	4.471.467 €
2012	62.224.747 €	8.382.166 €	3.306.076 €

Fuente: Elaboración propia, a partir de las Memorias anuales y datos farmacoeconómicos del Servicio de Farmacia del CHUAC.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. HIPÓTESIS.

Justificación del estudio

Las razones que justifican la realización de este estudio son las siguientes:

- a) El incremento en el número de ensayos clínicos realizados en los últimos años y el número de pacientes participantes en los mismos, son razones importantes para analizar las características generales de los ensayos clínicos realizados en nuestro ámbito.
- b) Existe la percepción de la que la carga de trabajo que suponen los ensayos clínicos para el servicio de farmacia hospitalaria no se debe sólo al incremento en el número de ensayos clínicos realizados en los últimos años y al número de pacientes incluidos, sino que también está relacionada con una mayor complejidad de los mismos haciendo que el servicio de farmacia esté implicado en puntos críticos como la dosificación individualizada o el mantenimiento del ciego.
- c) El contexto actual de crisis económica y de contención de costes sanitarios parecen razones importantes para cuantificar los ahorros generados como consecuencia del suministro gratuito de los medicamentos en investigación por parte de los promotores.
 - El servicio de reumatología es uno de los servicios del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña que realiza más ensayos clínicos y que incluye un elevado número de pacientes en los mismos. Por otra parte las nuevas terapias utilizadas en las patologías reumáticas y su elevado coste, hacen recomendable conocer la rentabilidad de

los ensayos clínicos en términos de costes evitados en medicamentos utilizados en pacientes que si no fuesen incluidos en un ensayo, serían tratados fuera del mismo con cargo al presupuesto del hospital y al sistema nacional de salud.

- Los factores de la coagulación son uno de los principales grupos terapéuticos en cuanto a gasto farmacéutico, por lo que es necesario cuantificar el ahorro derivado de la participación de pacientes en ensayos clínicos con aportación gratuita de los mismos, lo que representa un impacto directo en el gasto hospitalario.
- Cuantificar el coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos de cáncer de próstata realizados por el servicio de urología, permite ampliar la perspectiva al sistema nacional de salud, sin centrarse exclusivamente en el gasto farmacéutico hospitalario, ya que la mayoría de los medicamentos implicados en este caso no son de dispensación hospitalaria.

Hipótesis

En relación a las características generales del ensayo:

H₀: Las características del ensayo son independientes de la patología a estudio, de la especialidad médica, del investigador, promotor y tipo de financiación.

H_a: Las características del ensayo no son independientes de la patología a estudio, de la especialidad médica, del investigador, promotor y tipo de financiación.

En relación a la complejidad:

H₀: La complejidad de los ensayos clínicos para el servicio de farmacia no se asocia con las características del ensayo (fase, enmascaramiento, dosificación en el SF, especialidad médica, patología)

H_a: La complejidad de los ensayos clínicos para el servicio de farmacia sí se asocia con las características del ensayo (fase, enmascaramiento, dosificación en el SF, especialidad médica, patología)

En relación al coste evitado en medicamentos:

H₀: la inclusión de pacientes en ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica es independiente del gasto farmacéutico hospitalario y del sistema nacional de salud.

H_a: la inclusión de pacientes en ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica podría resultar ventajosa en términos de gasto farmacéutico hospitalario y para el sistema nacional de salud.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Determinar las características principales de los ensayos clínicos con medicamentos desarrollados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, de forma global y en función de la especialidad médica, de la patología a estudio, del investigador, del promotor y del tipo de financiación.

2. Establecer un método para evaluar la complejidad de los ensayos clínicos con medicamentos desde la perspectiva del servicio de farmacia, analizar la complejidad de los ensayos clínicos realizados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y comparar la complejidad de los ensayos realizados en los períodos 2008-2010 y 2011-2013.

3. Determinar el coste evitado en medicamentos en:
 - a) Ensayos clínicos realizados por el servicio de reumatología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.
 - b) Ensayos clínicos con factores de coagulación en pacientes con coagulopatías congénitas.
 - c) Ensayos clínicos en cáncer de próstata realizados por el servicio de urología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1. Ámbito del estudio.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.



4.2. Período de estudio.

Según los diferentes objetivos, el período de estudio es el siguiente:

- | | |
|--|-----------|
| 1. Características de los ensayos clínicos | 2008-2014 |
| 2. Complejidad de los ensayos clínicos | 2008-2013 |
| 3. Coste evitado en medicamentos | |
| a. Ensayos clínicos de reumatología | 2001-2012 |
| b. Ensayos clínicos con factores de la coagulación | 2009-2014 |
| c. Ensayos clínicos en cáncer de próstata | 1996-2013 |

4.3. Tipo de estudio según los diferentes objetivos.

Estudio observacional de prevalencia retrospectivo.

4.4. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Se han utilizado dos bases de datos: Medline (PubMed) y Embase, con una estrategia de búsqueda dirigida a identificar estudios diseñados para analizar los ensayos clínicos realizados en un ámbito determinado (características generales, diseño, metodología), actividades desarrolladas en los servicios de farmacia hospitalaria y su complejidad, y estudios de costes evitados en medicamentos en investigación.

Los términos MeSH utilizados fueron los siguientes:

- Clinical Trials Data Monitoring Committees/standards
- Clinical Trials Data Monitoring Committees/statistics and numerical data
- Clinical Trials Data Monitoring Committees/trends
- Clinical Trials Data Monitoring Committees/utilization
- Clinical Trials as Topic/classification
- Clinical Trials as Topic/economics
- Clinical Trials as Topic/ethics
- Clinical Trials as Topic/history
- Clinical Trials as Topic/standards
- Clinical Trials as Topic/statistics and numerical data
- Clinical Trials as Topic/supply and distribution
- Clinical Trials as Topic/trends

Otras palabras clave utilizadas fueron: *economic benefits, financial benefits, cost avoidance, cost savings, investigational drugs, investigational drug services*. Se combinaron con los operadores booleanos OR y AND. La búsqueda se limitó a referencias con resumen disponible y/o con enlaces a textos completos, en inglés, francés y español.

4.5. Criterios de inclusión.

4.5.1. Características generales y complejidad de los ensayos

clínicos:

- Ensayos clínicos con medicamentos aprobados en el CHUAC.
- Ensayos clínicos iniciados en el período de estudio.

4.5.2. Coste evitado:

- Reumatología:
 - Ensayos clínicos con medicamentos aprobados en el CHUAC, iniciados en el período de estudio.
 - Ensayos clínicos con medicamentos comercializados para nuevas indicaciones o con productos en fase de investigación clínica o medicamentos nuevos (no comercializados) en indicaciones para las que existan alternativas en el mercado español que permitan realizar una valoración económica.
- Factores de coagulación:
 - Ensayos clínicos con factores de coagulación en coagulopatías congénitas aprobados en el CHUAC.
- Cáncer de próstata:

- Ensayos clínicos con medicamentos aprobados en el CHUAC, iniciados en el período de estudio, realizados por el servicio de Urología.
- Ensayos clínicos con medicamentos en investigación comercializados actualmente que permitan realizar una valoración económica directa.

4.6. Criterios de exclusión.

4.6.1. Características generales y complejidad de los ensayos clínicos.

Ningún criterio de exclusión.

4.6.2. Coste evitado:

Ensayos clínicos sin pacientes incluidos.

En los ensayos clínicos de reumatología se excluyeron también los ensayos con medicamentos de dispensación en oficina de farmacia, cuyo coste no repercute en el gasto farmacéutico hospitalario.

4.7. Mediciones.

Fuentes de datos: archivos y aplicación informática de gestión de ensayos clínicos del servicio de farmacia. Los costes de los medicamentos de uso hospitalario se obtuvieron de la base de datos de gestión farmacoeconómica del servicio de farmacia y los costes de medicamentos de dispensación en oficina de farmacia de la base de datos BotPlus® del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La tabla 4 recoge las variables de los ensayos clínicos estudiadas para cada uno de los objetivos.

Tabla 4. Variables estudiadas de los ensayos clínicos según los objetivos.

MEDICIONES	OBJETIVOS		
	Características generales	Complejidad	Coste evitado
Identificación del ensayo			
- Título	X	X	X
- Código del protocolo	X	X	X
Promotor			
- Identificación	X	X	X
- Tipo de financiación (comercial, no comercial)	X	X	X
Fase	X	X	X
Diseño			
- Enmascaramiento (abierto, doble ciego, simple ciego)	X	X	X
- Aleatorización	X	X	X
- Ámbito (multicéntrico internacional o nacional, unicéntrico)	X	X	X
Años de desarrollo			
- Inicio	X	X	X
- Fin			X
Especialidad médica / Patología estudiada	X	X	X
Investigador principal	X	X	
Pacientes			
-Tipo de pacientes (adultos, pediátricos)	X		
- N° pacientes incluidos			X
Medicamento/s en investigación	X	X	X
- N° de medicamentos o presentaciones en el ensayo		X	X
- Posología y duración del tratamiento			X
- Alternativa terapéutica, si el coste no se puede calcular directamente			X
- N° dosis recibidas/paciente			X
- Tipo de medicamento según condiciones de dispensación ^a			X
- Coste del medicamento ^b			X
- Condiciones de conservación: temperatura ambiente, nevera, congelador		X	
- Dosificación en el servicio de farmacia	X	X	
- Necesidad de material de acondicionamiento especial: jeringas especiales, equipos de infusión, filtro en línea, fotoprotección		X	
Variables relacionadas con el servicio de farmacia			
- Forma de realizar la dispensación ^c		X	
- Profesionales implicados: farmacéutico o farmacéutico+personal de enfermería		X	
- Utilización de sistemas interactivos para la gestión de los medicamentos en investigación (recepción de fármacos, aleatorización de pacientes y asignación de tratamientos/ visita)		X	
- Enmascaramiento en el servicio de farmacia (ensayos doble ciego abiertos para la farmacia)		X	

^aTipo de medicamento según las condiciones de dispensación: uso hospitalario, dispensación en oficina de farmacia, diagnóstico hospitalario de dispensación hospitalaria, diagnóstico hospitalario de dispensación en oficina de farmacia y aportación reducida o no para el paciente, en el caso de dispensación en oficina de farmacia

^bCoste del medicamento en ensayo o de su alternativa terapéutica si no se puede hacer el cálculo directo: precio de adquisición por el servicio de farmacia (dispensación hospitalaria) o precio de venta al público (dispensación en oficina de farmacia)

^cForma de realizar la dispensación: entrega de toda la medicación al investigador, dispensación individualizada al investigador por paciente y visita, o dispensación al paciente en cada visita

Para la evaluación de la complejidad se siguieron las siguientes fases:

1.- Revisión de todas las actividades implicadas en los ensayos clínicos desarrolladas en el servicio de farmacia, en base al procedimiento normalizado de trabajo vigente en el servicio de farmacia del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

2.- Asignación de puntuaciones a las actividades implicadas en un rango de puntos de 1 a 3, según se recoge en la tabla 5. Para asignar las puntuaciones se tuvieron en cuenta los recursos consumidos (número de profesionales implicados y tiempo de dedicación necesario) y nivel de riesgo de la actividad, en el sentido de si trataba de una actividad crítica para el paciente y/o para el correcto desarrollo del ensayo. Se consensuaron tanto las actividades como las puntuaciones entre 4 farmacéuticos del servicio de farmacia implicados en los ensayos clínicos.

3.- Identificación de los ensayos clínicos iniciados en el período de estudio seleccionado y recogida de datos.

4.- Determinación de la puntuación de cada ensayo. La puntuación global de cada ensayo se obtuvo mediante la suma de las puntuaciones obtenidas en las actividades implicadas.

Tabla 5. Escala de puntuaciones por actividades del servicio de farmacia implicadas en los ensayos clínicos.

Actividades y aspectos considerados	Puntuación asignada (0-3)
Enmascaramiento - Abierto con medicamentos proporcionados por el promotor listos para dispensar - Abierto con medicación comercial proporcionada por el servicio de farmacia - Doble ciego, aportada por el promotor lista para dispensar - Doble ciego, manteniendo el enmascaramiento en el servicio de farmacia	1 2 2 3
Nº de medicamentos o presentaciones en el ensayo: - 1 - 2 - 3 o más	1 2 3
Forma de realizar la dispensación: - Toda la medicación al investigador - Dispensación individualizada al investigador por paciente y visita - Dispensación individualizada al paciente en cada visita	1 2 3
Profesionales del servicio de farmacia implicados: - 1 farmacéutico - 1 farmacéutico + 1 DUE/técnico	1 3
Utilización de sistemas interactivos (IVRS/IWRS): (si varias opciones, sumar puntos) - Fax/correo para confirmar recepción de medicación - IVRS/IWRS para confirmar recepción de medicación - IVRS/IWRS para aleatorizar pacientes - IVRS/IWRS para asignar tratamientos en cada visita	1 2 2 3
Dosificación en el servicio de farmacia (si varias opciones, sumar puntos): - No - Preparación extemporánea en el SF - Preparación del placebo en el SF - Preparación en condiciones asépticas	0 1 2 3
Condiciones de conservación (si varias opciones, sumar puntos) - Temperatura ambiente - Nevera - Congelador	1 3 3
Necesidad de material de acondicionamiento especial (jeringas especiales, filtro en línea, equipo de infusión, fotoprotección) - No - Sí	0 1

5.- Evaluación de la complejidad. Se determinaron 3 niveles de complejidad: baja, media o moderada y alta. Para definir los puntos de corte se tuvieron en cuenta las tres actividades más influyentes (en base a

la mediana de puntuación de las mismas). Se calcularon las siguientes variables para el período de estudio (2008-2013):

- Complejidad media global
- Complejidad media por especialidad médica
- Complejidad media por patología
- Complejidad media por fase de desarrollo
- Complejidad media por año de inicio
- Porcentaje de ensayos en cada nivel de complejidad: global, por especialidad médica, por patología, por fase, por año de inicio.

Se comparó la complejidad obtenida para el período 2008-2010 frente a 2011-2013.

Para el cálculo del coste evitado se estudiaron las siguientes variables:

- Coste total evitado durante el período de estudio.
- Coste evitado por ensayo clínico.
- Coste evitado por paciente.
- Coste evitado por patología.
- Coste evitado por medicamento.

En los ensayos clínicos de reumatología y en los ensayos con factores de coagulación se realizó el cálculo del coste evitado desde la perspectiva del gasto farmacéutico hospitalario, mientras que en los ensayos en cáncer de próstata se valoró desde la perspectiva del sistema sanitario, debido a que se incluyen medicamentos de dispensación hospitalaria y extrahospitalaria.

En los ensayos clínicos no finalizados en el período de estudio, se consideró únicamente el coste evitado real durante ese período, en base a las dosis dispensadas a los pacientes. En los ensayos doble ciego, las dosis de placebo recibidas por los pacientes, a efectos de costes se consideraron igual que el tratamiento activo, ya que si el paciente no estuviese incluido en un ensayo recibiría un tratamiento con cargo al presupuesto del hospital.

4.8. Justificación del tamaño muestral.

4.8.1. Características generales de los ensayos clínicos

Se estudiaron 422 ensayos clínicos con medicamentos iniciados en el período 2008-2014, que permiten determinar sus características generales con una seguridad del 95% ($\alpha=0.05$) y una precisión de $\pm 4,8\%$.

4.8.2. Complejidad de los ensayos clínicos:

Durante el período 2008-2013 se iniciaron un total de 340 ensayos clínicos, este tamaño muestral permite estimar la complejidad media de los mismos, de acuerdo con la escala desarrollada, con una precisión de $\pm 0,53$ puntos.

Se comparó la complejidad de los ensayos iniciados en el periodo 2008-2010 ($n=145$) frente a 2011-2013 ($n=195$). Este tamaño muestral permite detectar como significativas diferencias en la puntuación de la complejidad media de 1,7 o más, con una seguridad del 95%, un poder estadístico del 80%.

4.8.3. Coste evitado en medicamentos:

a. Ensayos clínicos de reumatología:

Se estudiaron 44 ensayos clínicos realizados por el servicio de reumatología en el período de estudio (2001-2012), que permiten estimar el coste medio evitado por paciente con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 4.726,6\text{€}$.

b. Ensayos clínicos con factores de coagulación:

Se estudiaron 11 ensayos con factores de coagulación en coagulopatías congénitas iniciados en el período de estudio (2009-2014), lo que nos permite estimar el coste medio evitado por paciente con una seguridad de 95% y una precisión de $\pm 43.730,4\text{€}$.

c. Ensayos clínicos en cáncer de próstata:

Se estudiaron 5 ensayos en cáncer de próstata realizados por el Servicio de Urología en el período de estudio (1996-2013), que nos permiten estimar el coste medio evitado por paciente con una seguridad de 95% y una precisión de $\pm 4.207,3$.

4.9. Análisis estadístico.

Estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje, con la estimación del intervalo de confianza (95%). Las variables cuantitativas, como media \pm desviación estándar, mediana y rango.

Para la comparación de medias se utilizó la t de Student o el test de MannWhitney. La normalidad de las variables se contrastó mediante el test de Kolgomorov-Smirnov. La asociación de variables cualitativas se realizó por medio del estadístico chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Para identificar variables asociadas de forma independiente a la complejidad de los ensayos clínicos se ajustaron modelos de regresión lineal y logística múltiple.

Todos los test se realizaron con un planteamiento bilateral, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.

La consistencia interna de la escala de complejidad fue determinada mediante el alfa de Cronbach. Se determinó a su vez la correlación entre la puntuación final y cada uno de los ítems de la escala.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows.

4.10. Aspectos ético-legales.

- Este proyecto dispone de la autorización del Comité Autonómico de la Ética de la Investigación de Galicia (Anexo A).
- Durante el desarrollo del proyecto se garantizó la confidencialidad de la información según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos (LOPD) respecto a la propiedad intelectual de los protocolos, promotores, investigadores y todos los aspectos evaluados.
- Se siguieron las Normas de Buena Práctica Clínica y la Declaración del Helsinki.

5. RESULTADOS

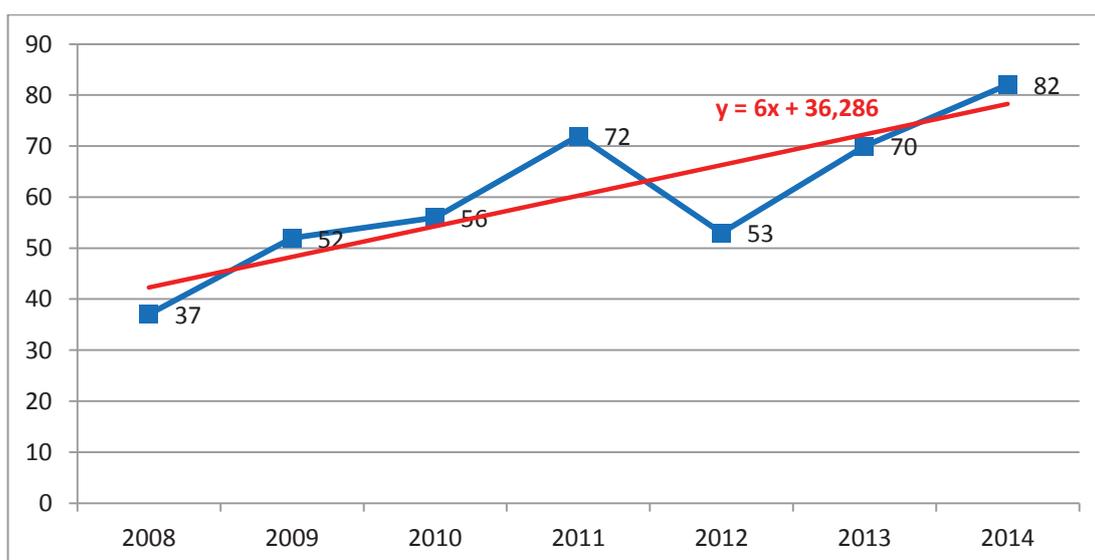
5. RESULTADOS.

5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA.

5.1.1. Características generales de los ensayos clínicos (2008-2014).

En el período de estudio se han iniciado 422 ensayos clínicos en el CHUAC y todos han sido incluidos en el análisis de las características generales. Este tamaño muestral permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 4,8\%$. En la figura 2 se describe el número de ensayos iniciados por año.

Figura 2. Ensayos clínicos iniciados por año en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (2008-2014).



En la tabla 6 se describen las características generales de los ensayos clínicos estudiados.

Tabla 6. Características generales de los ensayos clínicos (2008-2014).

N= 422	n	%	95% IC
Fase			
I	8	1,9	0,5-3,3
I-II	7	1,7	0,3-3,0
II	104	24,6	20,4-28,9
II-III	5	1,2	0,4-2,7
III	250	59,2	54,4-64,0
III-IV	4	1,0	0,2-2,4
IV	44	10,4	7,4-13,5
Enmascaramiento			
Abierto	206	48,8	43,9-53,7
Doble ciego	215	51,0	46,1-55,8
Simple ciego	1	0,2	0,1-1,3
Aleatorización			
Sí	322	76,3	72,1-80,5
No	100	23,7	19,5-27,9
Ámbito			
Multicéntrico internacional	345	81,8	77,9-85,5
Multicéntrico nacional	75	17,8	14,0-21,5
Unicéntrico	2	0,4	0,1-1,7
Promotor			
Industria farmacéutica	359	85,1	81,5-88,6
Grupo científico	55	13,0	9,7-16,4
Investigador	8	1,9	0,5-3,3

IC=intervalo de confianza

El 96,9% (n=409) de los ensayos incluían pacientes adultos y el 4,7% (n=20) incluían niños. 7 ensayos incluían adultos y niños.

El 31,3% (n=132) de los ensayos requirió dosificación individualizada de los medicamentos para cada paciente en condiciones asépticas en el servicio de farmacia.

El 3,1% (n=13) de los ensayos estudiados correspondían a estudios de extensión de otros realizados previamente con los mismos medicamentos en investigación.

Han participado 123 promotores en los 422 ensayos clínicos. La media de ensayos realizados por promotor es de $3,4 \pm 6,0$ (rango 1-41). El 64,2% de ellos (79/123) promovieron 1 ensayo cada uno. En la tabla 7 se describen los promotores implicados en 5 o más ensayos cada uno.

El tipo de financiación es comercial en el 85,1% (n=359) de los ensayos y no comercial en el 14,9% (n=63). En los 359 ensayos clínicos comerciales han estado implicados 87 promotores. La media de ensayos comerciales por promotor fue $4,1 \pm 6,9$ (rango:1-41). En los 63 ensayos no comerciales han estado implicados 36 promotores. 8/36 eran investigadores y promovieron 1 ensayo cada uno. 28/36 eran grupos científicos y promovieron 55 ensayos, con una media de $2,0 \pm 2,8$ (rango 1-13).

En la tabla 8 y figura 3 se muestra la evolución por años en función de la fase del ensayo. Para una mejor comprensión se muestran los ensayos agrupados: fase I (engloba fase I y fase I-II), fase II (II y II-III) y fase III (III y III-IV).

Tabla 7. Distribución de los ensayos clínicos por promotor.

PROMOTOR	n	%
NOVARTIS	41	9,7
ROCHE	35	8,3
PFIZER	28	6,6
BOEHRINGER	17	4,0
SANOFI-AVENTIS	16	3,8
TTD	13	3,1
ASTRA-ZENECA	12	2,8
GLAXOSMITHKLINE	12	2,8
AMGEN	11	2,6
JANSSEN-CILAG	11	2,6
LILLY	11	2,6
ABBOTT/ABBVIE	10	2,4
GEICAM	10	2,4
MERCK SHARP & DOHME	9	2,1
NOVO NORDISK	8	1,9
WYETH	8	1,9
BAYER	7	1,7
BAXTER	6	1,4
BRISTOL MYERS SQUIBB	6	1,4
CELGENE	6	1,4
GRUNENTHAL	6	1,4
Otros (<5 EC/promotor)	139	32,9
<i>Total</i>	<i>422</i>	<i>100,0</i>

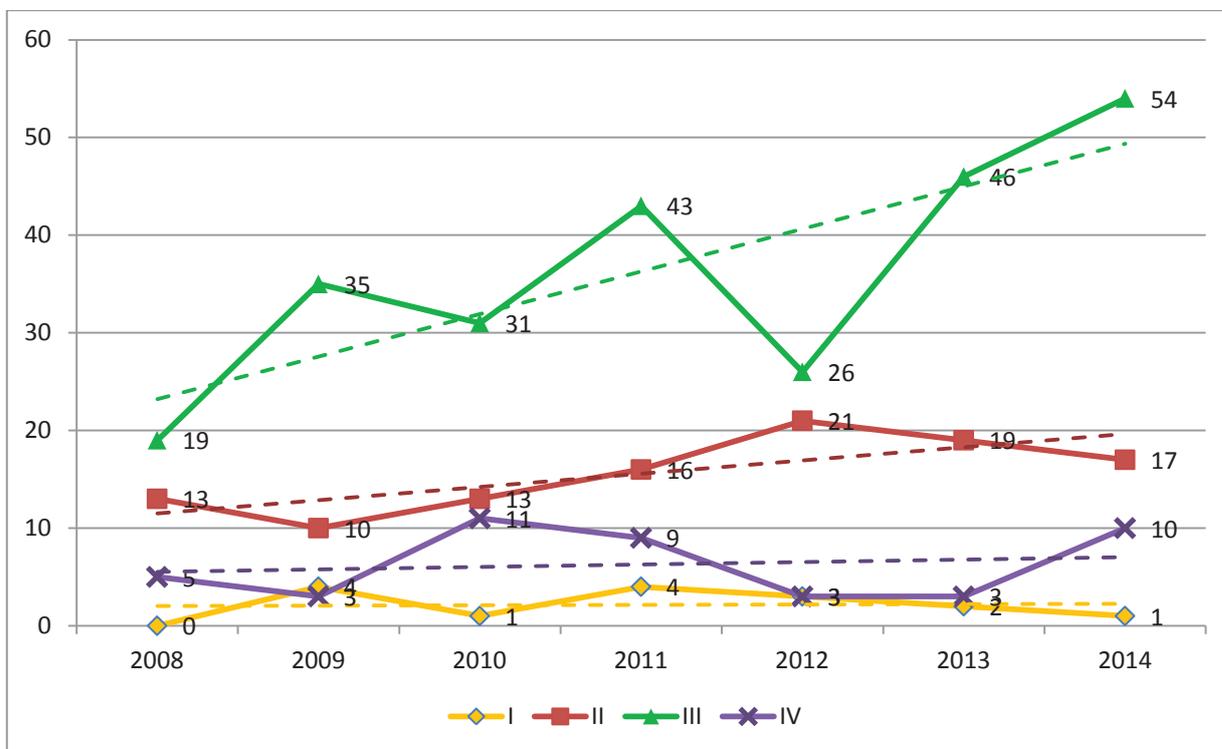
TTD: Grupo Español de Tratamiento de Tumores Digestivos

GEICAM: Grupo Español de Investigación en Cáncer de mama

Tabla 8. Evolución de los ensayos clínicos por año de inicio, según la fase.

Año de inicio	Fase			
	I	II	III	IV
2008	0	13	19	5
2009	4	10	35	3
2010	1	13	31	11
2011	4	16	43	9
2012	3	21	26	3
2013	2	19	46	3
2014	1	17	54	10

Figura 3. Evolución en función de la fase del EC por año de inicio.



Las 28 especialidades médicas implicadas en el desarrollo de los 422 ensayos se describen en la tabla 9. El 56,2% de los ensayos clínicos realizados en el período de estudio ha sido llevado a cabo por oncología y reumatología. El 21,4% de las especialidades (oncología, reumatología, hematología, endocrinología, medicina interna y neumología) realizaron el 82,7% de los ensayos.

El número medio de ensayos clínicos por especialidad médica fue $15,1 \pm 30,9$ (rango: 1-126). Si eliminamos las dos especialidades que concentran el mayor número de ensayos (oncología y reumatología), la media de ensayos por especialidad sería $7,1 \pm 10,2$ (rango: 1-38).

Tabla 9. Distribución de los ensayos clínicos por especialidad médica

Especialidad médica	n	%	95% IC
Oncología	126	29,9	25,4-34,3
Reumatología	111	26,3	22,0-30,6
Hematología	38	9,0	6,2-11,9
Endocrinología	34	8,1	5,3-10,8
Medicina Interna	23	5,5	3,2-7,3
Neumología	17	4,0	2,0-6,0
Urología	14	3,3	1,5-5,2
Cardiología	12	2,8	1,1-4,6
Digestivo	7	1,7	0,3-3,0
Nefrología	6	1,4	0,2-2,7
Cuidados intensivos	4	0,9	0,3-2,4
Dermatología	4	0,9	0,3-2,4
Alergología	3	0,7	0,2-2,1
Infecciosos	3	0,7	0,2-2,1
Neurología	3	0,7	0,2-2,1
Pediatría	3	0,7	0,2-2,1
Lesionados Medulares	2	0,5	0,1-1,7
Anestesiología	2	0,5	0,1-1,7
Otras (1 EC/especialidad)	10	2,4	0,8-3,9
<i>Total</i>	<i>422</i>	<i>100,00</i>	

En los 422 ensayos clínicos han participado 72 investigadores principales. 12 de ellos realizaron el 72,2% de los ensayos, con más de 10 ensayos cada uno. El 27,8% de los ensayos clínicos se distribuyen entre los 60 investigadores restantes. Un solo investigador realizó el 24,6% de los ensayos (n=105). El número medio de ensayos por investigador principal fue $5,9 \pm 50,2$ (rango: 1-105). Si eliminamos el investigador que ha participado en 105 ensayos, la media es $4,5 \pm 6,7$ (rango: 1-33).

En la tabla 10 se describe el número de ensayos clínicos por investigador principal.

Tabla 10. Distribución de los ensayos clínicos por investigador principal

Investigador principal	n	%	95% IC
Reumatólogo 1	105	24,9	20,6-29,1
Endocrinólogo 1	33	7,8	27,0-36,1
Oncólogo 1	26	6,2	3,7-8,6
Oncólogo 2	23	5,5	3,2-7,7
Oncólogo 3	21	5,0	2,8-7,2
Oncólogo 4	19	4,5	2,4-6,6
Hematólogo 1	17	4,0	2,0-6,0
Oncólogo 5	14	3,3	1,5-5,1
Urólogo 1	12	2,8	1,1-4,5
Hematólogo 2	12	2,8	1,1-4,5
Neumólogo 1	12	2,8	1,1-4,5
Oncólogo 6	11	2,6	1,0-4,2
Internista 1	9	2,1	0,6-3,6
Internista 2	8	1,9	0,5-3,3
Cardiólogo 1	7	1,7	0,3-3,0
Oncólogo 7	7	1,7	0,3-3,0
Hematólogo 3	5	1,2	0,4-2,7
Otros (<5 EC / IP)	81	19,2	15,3-23,1
<i>Total</i>	<i>422</i>	<i>100,0</i>	

IP: investigador principal

En la tabla 11 describen las patologías estudiadas en más de 5 ensayos clínicos cada una. El número medio de ensayos por patología es $4,4 \pm 8,8$ (rango: 1-65). Si excluimos la artritis reumatoide, estudiada en el mayor número de ensayos (n=65), la media de ensayos clínicos por patología es $3,7 \pm 6,3$ (rango (1-35)).

Tabla 11. Distribución de los ensayos clínicos por patologías.

PATOLOGÍA	n	%	95% IC
Artritis reumatoide	65	15,4	11,8-19,0
Cáncer de mama	35	8,3	5,5-11,0
Diabetes mellitus tipo 2	30	7,1	4,5-9,7
Cáncer de pulmón no microcítico	29	6,9	4,3-9,4
Cáncer colorrectal	24	5,7	3,4-8,0
Cáncer de próstata	15	3,6	1,7-5,4
Espondiloartropatías	14	3,3	1,5-5,1
Hemofilia A / B	13	3,1	1,3-4,8
Hepatitis C crónica	12	2,8	1,1-4,5
Artritis psoriásica	10	2,4	0,8-3,9
Artrosis de rodilla y/o cadera	10	2,4	0,8-3,9
EPOC	10	2,4	0,8-3,9
Cáncer gástrico	9	2,1	0,6-3,6
Insuficiencia cardíaca	6	1,4	0,2-2,7
VIH	6	1,4	0,2-2,7
Asma	5	1,2	0,4-2,7
Leucemia mieloide crónica	5	1,2	0,4-2,7
Trasplante hepático	5	1,2	0,4-2,7
Trasplante renal	5	1,2	0,4-2,7
Otros (<5 EC/patología)	112	27,0	22,2-30,9
<i>Total</i>	<i>422</i>	<i>100</i>	

Seguendo la clasificación ATC (Anatómica, Terapéutica, Química), los principales grupos terapéuticos estudiados en los ensayos clínicos iniciados en 2008-2014 son los siguientes:

- Grupo L, agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (n=271): 64,2%
- Grupo A, tracto alimentario y metabolismo (n=30): 7,11%
- Grupo B, sangre y órganos hematopoyéticos (n=29): 6,87%
- Grupo J, antiinfecciosos para uso sistémico (n=25): 5,92%
- Grupo N, sistema nervioso (n=15): 3,55%

-
- Grupo C, sistema cardiovascular (n=14): 3,32%
 - Grupo R, sistema respiratorio (n=12): 2,84%
 - El 6,16% correspondió a otros grupos con menos de 10 ensayos cada uno.

Dentro de los agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, 5 subgrupos concentran el 79,7% de los ensayos:

- L01XE	Inhibidores directos de la protein-quinasa	(n=69)	25,46%
- L01XC	Anticuerpos monoclonales	(n=62)	22,88%
- L04AC	Inhibidores de la interleukina	(n=41)	15,13%
- L04AA	Inmunosupresores selectivos	(n=25)	9,23%
- L04AB	Inhibidores del factor de necrosis tumoral α	(n=19)	7,01%

El 20,3% restante corresponde a subgrupos con menos de 10 ensayos cada uno.

Los subgrupos más estudiados dentro de los grupos terapéuticos mayoritarios fueron los siguientes:

- Grupo A: subgrupo A10BX, otros fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas (20/30 ensayos).
- Grupo B: subgrupo B02BD, factores de la coagulación sanguínea (14/29).
- Grupo J: subgrupo J05AE, inhibidores de la proteasa (9/25).
- Grupo N: subgrupo N02AX, otros opioides (7/15).
- Grupo C: subgrupos C01CX, otros estimulantes cardíacos (3/14), C01EB, otros preparados para el corazón (3/14) y C02KX, antihipertensivos para hipertensión arterial pulmonar (3/14)
- Grupo R: subgrupo R03AC, agonistas selectivos de receptores beta2 adrenérgicos (5/12).

5.1.2. Características de los ensayos clínicos por especialidad médica

A continuación se analizan los ensayos clínicos realizados por las 5 especialidades médicas que han llevado a cabo un mayor número de ensayos: oncología, reumatología, hematología, endocrinología y medicina interna. Estas 5 especialidades agrupan 332 ensayos, que representan el 78,7% de los realizados en 2008-2014. En la tabla 12 se describen las características generales de los mismos.

Tabla 12. Características generales de los ensayos clínicos realizados por las cinco especialidades médicas con mayor número de ensayos

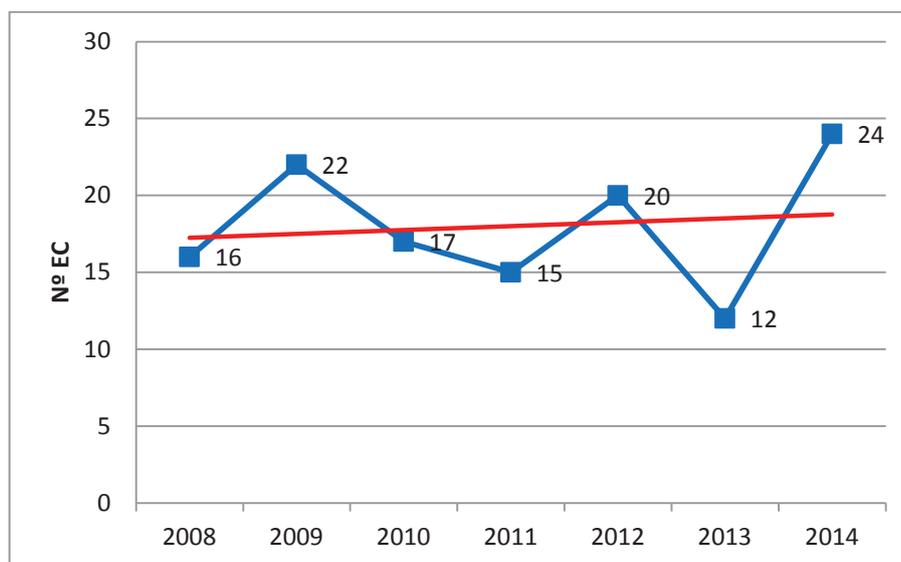
	Oncología N=126		Reumatología N=111		Hematología N=38		Endocrinología N=34		Medicina Interna N=23	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fase										
I	-	-	8	7,2	-	-	-	-	-	-
I-II	3	2,4	2	1,8	1	2,6	-	-	1	4,3
II	52	41,3	25	22,5	9	23,7	2	5,9	-	-
II-III	1	0,8	3	2,7	-	-	-	-	-	-
III	65	51,6	61	55,0	25	65,8	26	76,5	17	73,9
III-IV	-	-	1	0,9	-	-	2	5,9	1	4,3
IV	5	4,0	11	9,9	3	7,9	4	11,7	4	17,4
Enmascaramiento										
Abierto	93	73,8	24	21,6	35	92,1	10	29,4	12	52,2
Doble ciego	33	26,2	86	77,5	3	7,9	24	70,6	11	47,8
Simple ciego	-	-	1	0,9	-	-	-	-	-	-
Aleatorización										
Sí	43	65,9	94	84,7	16	42,1	33	97,1	18	78,3
No	83	34,1	17	15,3	22	57,9	1	2,9	5	21,7
Ámbito										
Multicéntrico internacional	88	69,8	103	92,8	34	89,5	34	100,0	15	65,2
Multicéntrico nacional	38	30,2	7	6,3	4	10,5	-	-	8	34,8
Unicéntrico	-	-	1	0,9	-	-	-	-	-	-
Promotor										
Industria farmacéutica	87	69,0	108	97,3	35	92,1	34	100,0	18	78,3
Grupo científico	38	30,2	2	1,8	3	7,9	-	-	4	17,4
Investigador	1	0,8	1	0,9	-	-	-	-	1	4,3

a. Ensayos clínicos de Oncología

En servicio de oncología ha realizado 126 ensayos (29,9%), de los que 3 eran estudios de extensión de otros ensayos realizados previamente. El 100% se realizó en pacientes adultos. El 60,3% (n=76) estudiaba medicamentos que requerían dosificación en el servicio de farmacia.

En la figura 4 se muestra el número de ensayos clínicos iniciados por año en el servicio de oncología en el período de estudio.

Figura 4. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por año en oncología.



Las patologías estudiadas en los ensayos clínicos de oncología se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de oncología

Patología	n	%
Cáncer de mama	35	27,8
Cáncer de pulmón no microcítico	29	23,0
Cáncer colorrectal	24	19,0
Cáncer gástrico	9	7,1
Cáncer de próstata	5	4,0
Cáncer renal	3	2,4
Melanoma	3	2,4
Cáncer de páncreas	3	2,4
Cáncer hepatocelular	2	1,6
Cáncer de pulmón microcítico	2	1,6
Linfoma anaplásico	2	1,6
Otros (1 EC/patología)	9	7,1
<i>Total</i>	<i>126</i>	<i>100,0</i>

En los 126 ensayos realizados por el servicio de oncología han estado implicados 48 promotores: 32 laboratorios farmacéuticos, 15 grupos científicos y 1 investigador. El número medio de ensayos por promotor de forma global fue $2,6 \pm 3,4$ (rango 1-15).

7 de 48 promotores (14,6%) agrupan el 55,6% de los ensayos de oncología. 2 de ellos son grupos científicos: Grupo Español de Tratamiento de Tumores Digestivos y Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama.

El 69,1% de los ensayos fueron comerciales (n=87) y el 30,9% no comerciales (n=39). El 61,9% de los ensayos no comerciales realizados en el CHUAC son llevados a cabo por el servicio de oncología.

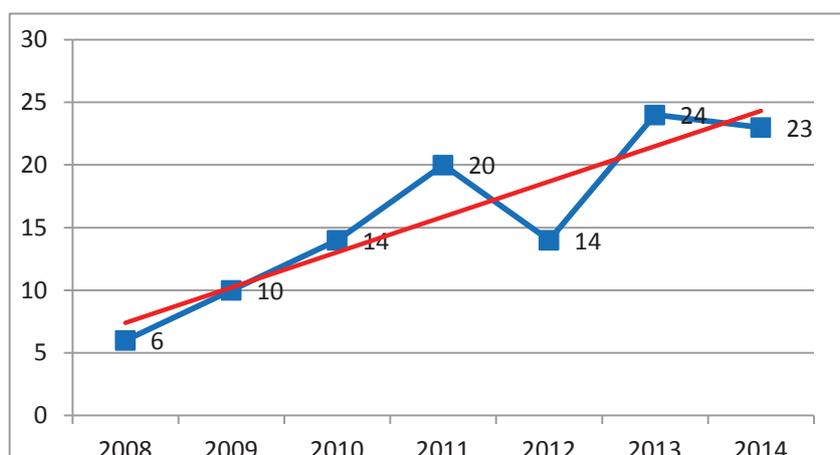
Han participado 9 investigadores principales en los 126 ensayos realizados. En la tabla 14 se muestra la distribución de ensayos por investigador y principal patología implicada en cuanto a número de ensayos de cada investigador.

Tabla 14. Distribución de los ensayos clínicos de oncología por investigador principal y patología.

Investigador principal	n	%	Patología	n	%
Oncólogo 1	26	20,6	Cáncer colorrectal	19	73,1
Oncólogo 2	23	18,3	Cáncer pulmón no microcítico	18	82,6
Oncólogo 3	21	16,7	Cáncer mama	21	100,0
Oncólogo 4	19	15,1	Cáncer próstata	5	26,3
Oncólogo 5	14	11,1	Cáncer mama	14	100,0
Oncólogo 6	11	8,7	Cáncer pulmón no microcítico	11	100,0
Oncólogo 7	7	5,6	Cáncer colorrectal	4	57,1
Oncólogo 8	4	3,2	Melanoma	2	50,0
Oncólogo 9	1	0,8	Cáncer gástrico	1	100,0
	126	100,0		95	75,4

b. Ensayos clínicos de Reumatología

En servicio de reumatología ha realizado 111 ensayos (26,3%), de los que 7 eran estudios de extensión de otros ensayos realizados previamente. El 100% se realizó en pacientes adultos. El 31,8% (n=35) estudiaba medicamentos que requerían dosificación en el servicio de farmacia. En la figura 5 se muestra el número de ensayos clínicos iniciados por año en el servicio de reumatología en el período de estudio.

Figura 5. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por año en reumatología.

Las patologías estudiadas en los ensayos clínicos de reumatología se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de reumatología

PATOLOGÍAS	n	%
Artritis reumatoide	65	58,6
Artrosis de rodilla y/o cadera	10	9,0
Espondilitis anquilosante	10	9,0
Artritis psoriásica	10	9,0
Espondiloartritis axial	4	3,6
Gota	3	2,7
Lumbalgia crónica	3	2,7
Lupus eritematoso sistémico	2	1,8
Osteoporosis postmenopáusica	2	1,8
Arteritis células gigantes	1	0,9
Dolor lumbar	1	0,9
<i>Total</i>	<i>111</i>	<i>100,0</i>

En los 111 ensayos realizados por el servicio de reumatología han estado implicados 33 promotores: 30 laboratorios farmacéuticos, 2 investigadores y 1 grupo científico. El número medio de ensayos por promotor de forma global fue $3,4 \pm 3,4$ (rango 1-16).

El 14,6% de los promotores (7/33) agrupan el 51,4% de los EC de reumatología, siendo todos ellos laboratorios farmacéuticos. 2 laboratorios farmacéuticos realizaron el 27,0% de los ensayos.

El 97,3% de los ensayos fueron comerciales (n=108) y el 2,7% no comerciales (n=3).

Han participado 4 investigadores principales en los 111 ensayos realizados. Un solo investigador ha participado en 105 ensayos. En la tabla 16 se muestra la distribución de ensayos por investigador y la patología implicada en mayor número de ensayos en cada uno de los investigadores.

Tabla 16. Distribución de ensayos clínicos de reumatología por investigador principal y patología.

Investigador principal	n	%	Patología	n	%
Reumatólogo 1	105	94,6	Artritis reumatoide	64	61,0
Reumatólogo 2	2	1,8	Espondiloartropatías	2	100,0
Reumatólogo 3	2	1,8	Artritis reumatoide	1	50,0
Reumatólogo 4	2	1,8	Lupus eritematoso sistémico	2	100,0
	<i>111</i>	<i>100,0</i>		<i>69</i>	<i>62,2</i>

c. Ensayos clínicos de Hematología

El servicio de hematología ha realizado 38 ensayos (9,0%), de los que 1 era un estudio de extensión de otro ensayo realizado previamente.

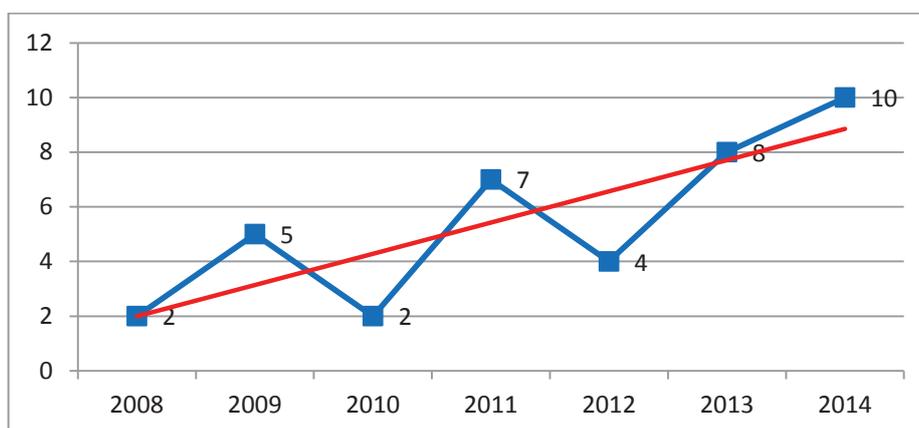
El 60,5% de los ensayos clínicos incluía sólo pacientes adultos (n=23), el 21,1% sólo niños (n=8) y el 18,4% adultos y niños (n=7). De forma global 30/38 ensayos (78,9%) incluían adultos y 15/38 (39,5%) incluían niños. De los 15

ensayos en los que podían participar niños, el 86,7% (n=13) eran en coagulopatías congénitas (hemofilia A o B) y el resto (n=2) en tromboembolismo venoso y trombosis venosa.

El 29,0% (n=11) estudiaba medicamentos que requerían dosificación en el servicio de farmacia.

En la figura 6 se muestra el número de ensayos clínicos iniciados por año en el servicio de hematología en el período de estudio (2008-2014).

Figura 6. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por año en hematología.



Las patologías estudiadas en los ensayos clínicos de hematología se muestran en la tabla 17.

En los 38 ensayos realizados por el servicio de hematología han estado implicados 17 promotores: 15 laboratorios farmacéuticos y 2 grupos científicos. El número medio de ensayos por promotor de forma global fue $2,0 \pm 1,5$ (rango 1-6).

El 92,1% de los ensayos clínicos realizados fueron comerciales (n=35) y el 7,9% no comerciales (n=3).

El 17,6% de los promotores (3/17) agrupan el 39,5% de los ensayos clínicos de hematología, siendo todos ellos laboratorios farmacéuticos.

Tabla 17. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de hematología

PATOLOGÍAS	n	%
Hemofilia A	10	26,3
Leucemia mieloide crónica	5	13,2
Linfoma no Hodking	3	7,9
Hemofilia B	2	5,3
Linfoma folicular	2	5,3
Linfoma T	2	5,3
Leucemia linfática crónica	2	5,3
Policitemia vera	2	5,3
Trombosis venosa	2	5,3
Otras (1 EC/patología)	8	21,1
<i>Total</i>	<i>38</i>	<i>100,0</i>

Han participado 5 investigadores principales en los 38 ensayos realizados. En la tabla 18 se muestra la distribución de ensayos clínicos por investigador y la patología implicada en mayor número de ensayos en cada uno de ellos.

Tabla 18. Distribución de ensayos clínicos de hematología por investigador principal y patología.

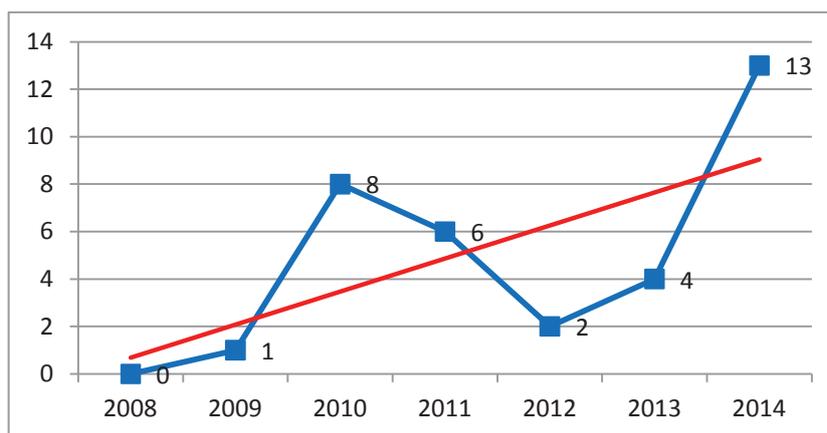
Investigador principal	n	%	Patología	n	%
Hematólogo 1	17	44,7	Hemofilia A / B	13	76,5
Hematólogo 2	12	31,6	Leucemias / Linfomas	12	100,0
Hematólogo 3	5	13,2	Leucemia mieloide crónica	3	60,0
Hematólogo 4	2	5,3	Policitemia vera	2	100,0
Hematólogo 5	2	5,3	Linfomas	2	100,0
	<i>38</i>	<i>100,0</i>		<i>32</i>	<i>84,2</i>

d. Ensayos clínicos de Endocrinología

El servicio de endocrinología ha realizado 34 ensayos (8,1%), todos ellos en pacientes adultos. Ninguno era un estudio de extensión y en ninguno de ellos se investigaban medicamentos que requiriesen dosificación en el servicio de farmacia.

En la figura 7 se muestra el número de ensayos clínicos iniciados por año en el servicio de endocrinología en el período de estudio.

Figura 7. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por año en endocrinología.



La patología más estudiada en los ensayos clínicos de endocrinología ha sido la diabetes mellitus tipo 2, en el 88,2% (n=30).

En los 34 ensayos realizados por el servicio de endocrinología han estado implicados 14 promotores, todos ellos laboratorios farmacéuticos, siendo por tanto el 100% ensayos comerciales. El número medio de ensayos por promotor fue $2,4 \pm 1,5$ (rango 1-5).

En los ensayos clínicos de endocrinología han participado 2 investigadores principales, uno de los cuales agrupa el 97,1% de ellos (n=33). En la tabla 19 se muestra la distribución de ensayos por investigador y la patología implicada en mayor número de ellos en cada investigador.

Tabla 19. Distribución de ensayos clínicos de endocrinología por investigador principal y patología.

Investigador principal	n	%	Patología	n	%
Endocrinólogo 1	33	97,1	Diabetes mellitus tipo 2	30	90,9
Endocrinólogo 2	1	2,9	Enfermedad de Cushing	1	100,0
	34	100,0		31	91,2

e. Ensayos clínicos de Medicina Interna

En el período de estudio, se han realizado 23 ensayos clínicos (5,5%) de medicina interna, todos ellos en pacientes adultos. 2/23 eran estudios de extensión. En ningún caso fue necesaria la dosificación de los medicamentos en investigación en el servicio de farmacia. En la figura 8 se muestra el número de ensayos clínicos iniciados por año en el servicio de medicina interna en el período de estudio.

Las patologías estudiadas en los ensayos clínicos de medicina interna se muestran en la tabla 20.

Figura 8. Evolución del número de ensayos clínicos iniciados por año en medicina interna.

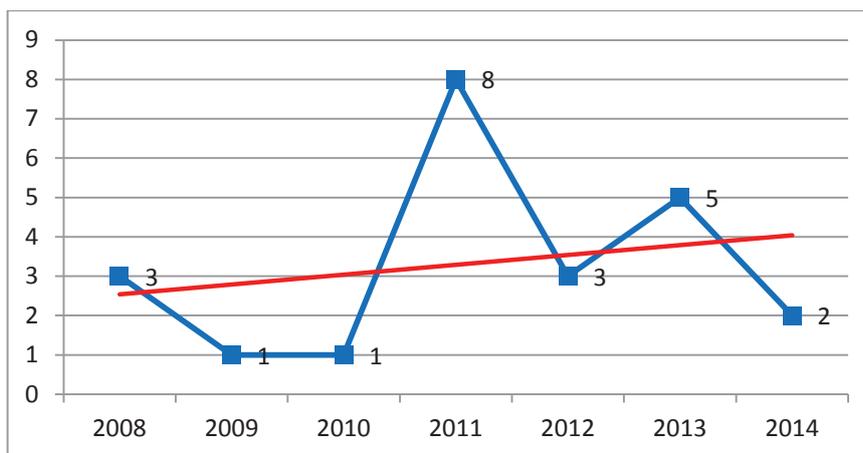


Tabla 20. Patologías investigadas en los ensayos clínicos de medicina interna

PATOLOGÍAS	n	%
Hepatitis C crónica (HCC)	11	47,8
Infección VIH	6	26,1
Hipercolesterolemia familiar	3	13,1
Co-infección HCC-VIH	2	8,7
Tromboembolismo venoso	1	4,3
	23	100,0

En los 23 ensayos realizados por medicina interna han estado implicados 15 promotores: 10 laboratorios farmacéuticos, 4 grupos científicos y 1 investigador. El 77,3% fueron ensayos comerciales (n=18) y el 22,7% no comerciales (n=5). El número medio de ensayos por promotor fue $1,5 \pm 1,2$ (rango 1-5).

Han participado 5 investigadores principales en los 23 ensayos realizados. En la tabla 21 se muestra la distribución de ensayos clínicos por investigador y la patología implicada en mayor número de ellos en cada investigador.

Tabla 21. Distribución de ensayos clínicos de medicina interna por investigador principal y patología.

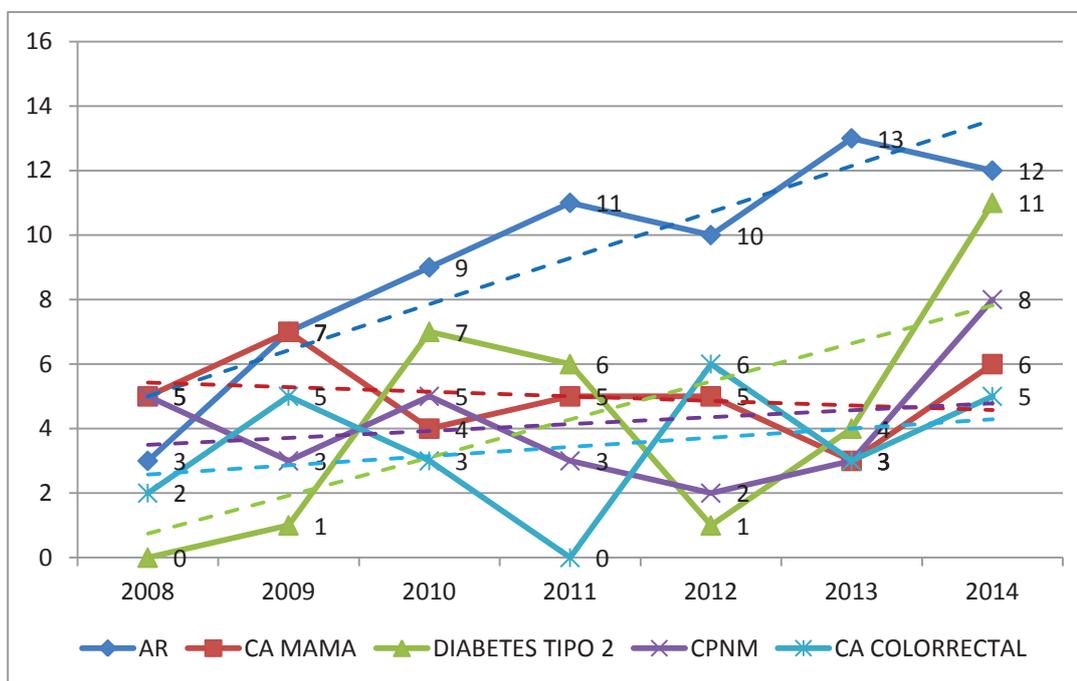
Investigador principal	n	%	Patología	n	%
Internista 1	9	39,2	VIH	5	55,6
Internista 2	8	34,8	Hepatitis C crónica	7	87,5
Internista 3	3	13,0	Hipercolesterolemia familiar	3	100,0
Internista 4	2	8,7	Hepatitis C crónica	2	100,0
Internista 5	1	4,3	Tromboembolismo venoso	1	100,0
	23	100,0		17	73,9

5.1.3. Características de los ensayos clínicos por patología

Las patologías que agrupan el mayor número de ensayos clínicos (10 o más ensayos) son las siguientes: artritis reumatoide, cáncer de mama, diabetes mellitus tipo 2, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, espondiloartropatías, hemofilia A o B, hepatitis C crónica, artritis psoriásica, artrosis de rodilla y/o cadera y EPOC. Estas 12 patologías agrupan el 63,7% (n=269) de los ensayos realizados en el CHUAC en el período de estudio.

Las 5 patologías más investigadas, con más de 20 ensayos cada una, son artritis reumatoide, cáncer de mama, diabetes mellitus tipo 2, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorrectal. Suponen el 43,8% del total de ensayos realizados en 2008-2014. La figura 9 representa la evolución del número de ensayos clínicos realizados en estas patologías por año de inicio.

Figura 9. Evolución del nº de ensayos clínicos por patología y por año de inicio.



AR=artritis reumatoide, CPNM=cáncer de pulmón no microcítico

En la tabla 22 se recogen las características generales de los ensayos clínicos en las cinco patologías principales.

La tabla 23 compara los ensayos de las cinco principales patologías investigadas en cuanto a promotores e investigadores principales implicados, porcentaje de ensayos que necesitan dosificación individualizada por paciente en el servicio de farmacia y porcentaje de estudios de extensión.

Tabla 22. Características generales de los ensayos clínicos de las cinco principales patologías investigadas.

	ARTRITIS REUMATOIDE		CÁNCER MAMA		DIABETES MELLITUS TIPO 2		CÁNCER PULMÓN NO MICROCÍTICO		CÁNCER COLORRECTAL	
	N=65		N=35		N=30		N=29		N=24	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fase										
I	6	9,2	-	-	-	-	-	-	-	-
I-II	1	1,5	-	-	-	-	1	3,5	2	8,3
II	17	26,2	11	31,4	2	6,7	11	37,9	16	66,7
II-III	2	3,1	-	-	-	-	-	-	1	4,2
III	31	47,7	21	60,0	22	73,3	17	58,6	4	16,6
III-IV	-	-	-	-	2	6,7	-	-	-	-
IV	8	12,3	3	8,6	4	13,3	-	-	1	4,2
Enmascaramiento										
Abierto	17	26,2	27	77,1	9	30,0	19	65,5	21	87,5
Doble ciego	47	72,3	8	22,9	21	70,0	10	34,5	3	12,5
Simple ciego	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Aleatorización										
Sí	53	81,5	25	71,4	29	96,7	24	82,8	12	50,0
No	12	18,5	10	28,6	1	3,3	5	17,2	12	50,0
Ámbito										
Multicéntrico internacional	60	92,3	25	71,4	30	100,0	25	86,2	11	45,8
Multicéntrico nacional	4	6,2	10	28,6	-	-	4	13,8	13	54,2
Unicéntrico	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Promotor										
Industria farmacéutica	62	95,4	20	57,1	30	100,0	27	93,1	11	45,8
Grupo científico	1	1,5	14	40,0	-	-	2	6,9	13	54,2
Investigador	2	3,1	1	2,9	-	-	-	-	-	-

Tabla 23. Comparación de los ensayos clínicos de las cinco patologías principales en cuanto a promotores, investigadores principales, dosificación en el servicio de farmacia y estudios de extensión.

	ARTRITIS REUMATOIDE N=65	CÁNCER MAMA N=35	DIABETES MELLITUS TIPO 2 N=30	CÁNCER PULMÓN NO MICROCÍTICO N=29	CÁNCER COLORRECTAL N=24
Nº promotores implicados	26	18	12	16	10
Nº Lab. Farmacéuticos	23	12	12	15	8
Nº Grupos científicos	1	5	-	1	2
Nº Investigadores	2	1	-	-	-
Nº EC/promotor					
Media±Desviación estándar	2,5±2,4	1,9±2,4	2,5±1,6	1,7±0,9	2,4±3,4
Rango	1-11	1-10	1-5	1-4	1-12
Nº IP implicados	2	2	1	2	3
Nº EC/IP					
Media±Desviación estándar	32,5±44,5	17,5±4,9	-	14,5±4,9	8,0±9,6
Rango	1-64	14-21	-	11-18	1-19
% EC que requiere dosificación en el SF	38,5%	65,7%	-	58,6%	83,3%
% EC extensión	7,7%	5,7%	-	-	4,2%

EC=ensayo clínico, IP=investigador principal, SF=Servicio de Farmacia

5.1.4. Características de los ensayos clínicos por investigador principal

En los 422 ensayos clínicos han participado 72 investigadores principales, 12 de ellos agrupan el 72,3% (n=305) de los ensayos clínicos realizados en el CHUAC, con 10 o más ensayos cada uno. La evolución del número de ensayos clínicos iniciados en el período de estudio por investigador principal es muestra en la figura 10.

En la tabla 24 se comparan las características generales de los 5 investigadores principales con mayor número de ensayos, que han realizado el 49,3% del total (n=208).

La tabla 25 compara los ensayos de estos cinco investigadores en cuanto a promotores y patología principales investigada, porcentaje de ensayos que necesitan dosificación individualizada por paciente en el servicio de farmacia y porcentaje de estudios de extensión.

Figura 10. Evolución del nº de ensayos clínicos iniciados por investigador principal.

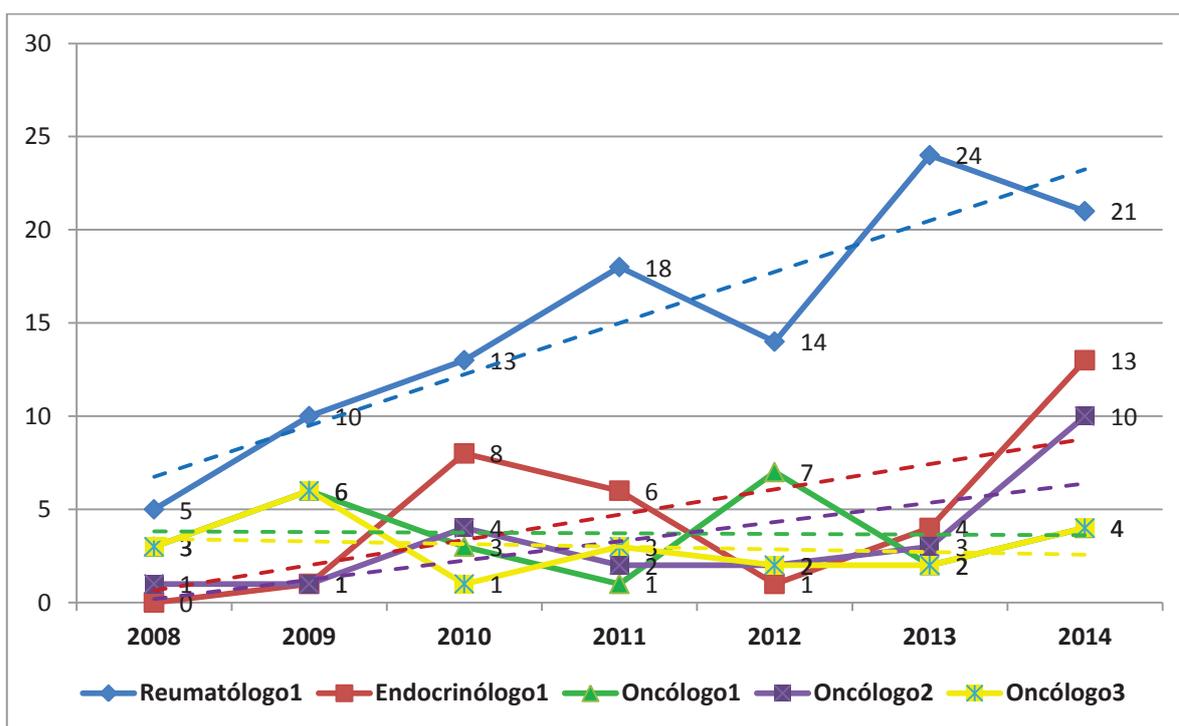


Tabla 24. Características generales de los ensayos clínicos de los cinco investigadores principales con mayor número de ensayos.

	Reumatólogo1 N=105		Endocrinólogo1 N=33		Oncólogo1 N=26		Oncólogo2 N=23		Oncólogo3 N=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Fase										
I	8	7,6	-	-	-	-	-	-	-	-
I-II	2	1,9	-	-	2	7,7	1	4,3	-	-
II	25	23,8	2	6,1	16	61,5	10	43,5	8	38,1
II-III	2	1,9	-	-	1	3,8	-	-	-	-
III	56	53,3	25	75,7	7	26,9	12	52,2	11	52,4
III-IV	1	1,0	2	6,1	-	-	-	-	-	-
IV	11	10,5	4	12,1	-	-	-	-	2	9,5
Enmascaramiento										
Abierto	23	21,9	9	27,3	19	73,1	18	78,3	18	85,7
Doble ciego	81	77,1	24	72,7	7	26,9	5	21,7	3	14,3
Simple ciego	1	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Aleatorización										
Sí	89	84,8	32	97,0	16	61,5	17	73,9	17	80,9
No	16	15,2	1	3,0	10	38,5	6	26,1	4	19,1
Ámbito										
Multicéntrico internacional	98	93,3	33	100,0	15	57,7	20	87,0	13	61,9
Multicéntrico nacional	6	5,7	-	-	11	42,3	3	13,0	8	38,1
Unicéntrico	1	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Promotor										
Industria farmacéutica	103	98,0	33	100,0	15	57,7	20	87,0	9	42,9
Grupo científico	1	1,0	-	-	11	42,3	3	13,0	11	52,4
Investigador	1	1,0	-	-	-	-	-	-	1	4,7

Tabla 25. Comparación de los ensayos clínicos de los cinco investigadores principales en cuanto a promotores, patologías, dosificación en el servicio de farmacia y estudios de extensión.

	Reumatólogo 1 N=105	Endocrinólogo 1 N=33	Oncólogo1 N=26	Oncólogo2 N=23	Oncólogo3 N=21
Nº promotores implicados	32	13	11	16	11
Nº Lab. Farmacéuticos	30	13	9	14	6
Nº Grupos científicos	1	-	2	2	4
Nº Investigadores	1	-	-	-	1
Nº EC/promotor					
Media±Desviación estándar	3,3±3,4	2,5±1,5	2,4±2,7	1,4±0,7	1,9±2,2
Rango	1-16	1-5	1-10	1-3	1-8
Nº EC de la principal patología investigada	64 (artritis reumatoide)	30 (diabetes mellitus tipo 2)	19 (cáncer colorrectal)	18 (cáncer pulmón no microcítico)	21 (cáncer de mama)
% EC que requiere dosificación en el SF	31,3%	-	88,5%	52,2%	66,7%
% EC extensión	6,7%	-	-	-	-

EC= ensayo clínico, IP=investigador principal, SF=Servicio de Farmacia

5.1.5. Características de los ensayos clínicos por promotor y tipo de financiación.

En la tabla 26 se comparan las características generales de los ensayos clínicos comerciales (85,1%) frente a los no comerciales (14,9%) en el CHUAC en 2008-2014. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la fase, enmascaramiento, aleatorización y ámbito.

El 98,6% (n=347) de los ensayos comerciales incluían pacientes adultos frente al 98,4% (n=62) de los no comerciales. Hubo un 3,6% (n=13) de estudios de extensión entre los ensayos comerciales mientras que en los no comerciales no hubo ninguno.

El 28,1% de los ensayos comerciales requirieron dosificación de los medicamentos en investigación en el servicio de farmacia frente a un 49,2% de los no comerciales.

Tabla 26. Características de los ensayos clínicos por tipo de promotor.

Características generales	EC COMERCIALES N=359		EC NO COMERCIALES N=63		p
	n	%	n	%	
Fase*					
I	14	3,8	1	1,6	<0,001
II	79	22,0	30	47,6	
III	236	65,7	18	28,6	
IV	30	9,5	14	22,2	
Enmascaramiento					
Abierto	153	42,6	53	84,1	<0,001**
Doble ciego	205	57,1	10	15,9	
Simple ciego	1	0,3	-	-	
Aleatorización					
Sí	284	79,1	38	60,3	=0,001
No	75	20,9	25	39,7	
Ámbito					
Multicéntrico internacional	334	93,0	12	19,0	<0,001***
Multicéntrico nacional	25	7,0	49	77,8	
Unicéntrico	-	-	2	3,2	

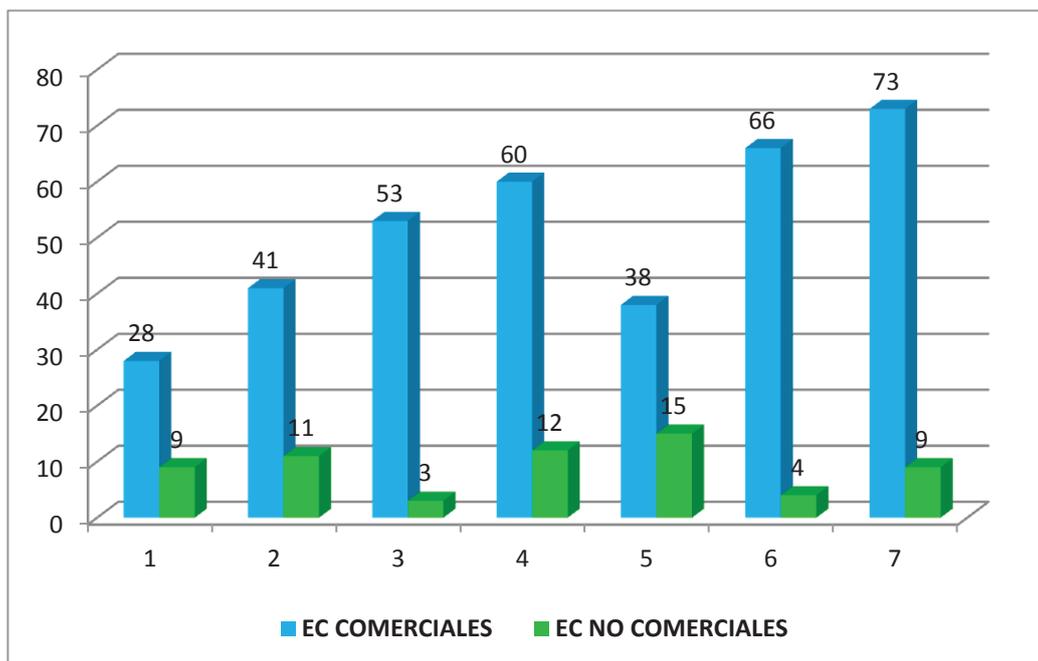
*Se han agrupado los ensayos fase I y I-II, II y II-III y III y III-IV

**Excluido 1 ensayo simple ciego

***Excluidos 2 ensayos unicéntricos

La figura 11 muestra la evolución del número de ensayos clínicos comerciales y no comerciales por año de inicio del período de estudio.

Figura 11. Evolución del número de ensayos clínicos comerciales y no comerciales por año de inicio.



5.2. COMPLEJIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA.

5.2.1. Complejidad de los ensayos clínicos en el período 2008-2013.

La medida de la complejidad de los ensayos clínicos desde el punto de vista del servicio de farmacia se basa en la asignación de puntuaciones a diferentes aspectos y actividades que intervienen en el desarrollo de los ensayos, estableciendo la complejidad de un ensayo clínico la suma de todas sus puntuaciones. Las actividades y los aspectos valorados junto con las puntuaciones asignadas a cada una de ellas en la escala de complejidad se describen en el apartado material y métodos, en la tabla 5.

Para calcular la fiabilidad de la escala se midió la consistencia interna de cada ítem, así como del conjunto total de la escala. Para ello se utilizó el coeficiente de fiabilidad alfa de Cronbach, obteniendo un valor de 0,738. En la tabla 27 se muestran los resultados obtenidos para cada ítem.

Tabla 27. Análisis de la consistencia interna de la escala de complejidad.

	Media de la escala si se elimina el elemento	Varianza de la escala si se elimina el elemento	Correlación elemento-total corregida	Alfa de Cronbach si se elimina el elemento
Enmascaramiento	11,62	19,670	0,304	0,733
Nº medicamentos	11,25	19,496	0,225	0,746
Nº profesionales implicados	11,64	15,442	0,753	0,648
Forma de realizar la dispensación	10,76	19,448	0,472	0,718
Dosificación en el servicio de farmacia	12,27	12,241	0,712	0,641
Condiciones de conservación	10,96	15,677	0,459	0,710
Utilización de sistemas interactivos	11,38	16,549	0,387	0,726
Necesidad de material de acondicionamiento especial	13,19	20,600	0,423	0,733

Las correlaciones de 7 de los 8 ítems fueron superiores a 0,30. La correlación del número de medicamentos o presentaciones implicadas en un ensayo es 0,225, por lo que se podría prescindir de ese aspecto, y si se eliminase de la escala el alfa de Cronbach pasaría de 0,738 a 0,746. Los tres ítems mejor correlacionados con la complejidad son el número de profesionales implicados, dosificación en el servicio de farmacia y forma de realizar la dispensación.

En base a esta escala, la complejidad de un ensayo, puede oscilar entre 6 y 33 puntos. Para establecer los puntos de corte que permitan establecer tres niveles de complejidad, se han considerado los tres ítems que, de acuerdo con el análisis de consistencia interna, más correlacionan con la complejidad global de la escala: número de profesionales del servicio de farmacia implicados en los ensayos clínicos, dosificación de los medicamentos en investigación en el servicio de farmacia y forma de realizar la dispensación.

Para establecer los puntos de corte, se consideró la mediana de puntuación asociada a los ensayos clínicos en el primer período que se suponían de mayor y menor complejidad, de acuerdo con los tres ítems anteriores. Así, se consideraron ensayos de complejidad alta para el servicio de farmacia los que implicaban al farmacéutico y al personal de enfermería, requerían dosificación en el servicio de farmacia y dispensación individualizada por paciente. Este grupo de ensayos alcanzó una mediana de puntuación de 19 puntos. Por el contrario, se consideraron ensayos de complejidad baja los que sólo implicaban al farmacéutico y no requerían dosificación ni dispensación individualizada al paciente. Estos ensayos tuvieron una mediana de puntuación de 10 puntos. De esta forma, los tres niveles de complejidad establecidos son los siguientes:

- Nivel 1, complejidad baja: correspondería a ensayos clínicos con una puntuación total entre 6 y 10 puntos.
- Nivel 2, complejidad media o moderada: correspondería a ensayos con una puntuación total entre 11 y 19 puntos.
- Nivel 3, complejidad alta para el servicio de farmacia: correspondería a ensayos clínicos con una puntuación total entre 20 y 33 puntos.

Durante el período de estudio 2008-2013 se han iniciado 340 ensayos clínicos con medicamentos y todos han sido incluidos en la evaluación de la complejidad. Este tamaño de muestra permite estimar la complejidad media de los mismos con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 0,53$ puntos.

La tabla 28 recoge las características generales de los ensayos clínicos incluidos en el estudio de la complejidad.

Tabla 28. Características generales de los ensayos clínicos incluidos en el estudio de la complejidad.

N= 340	n	%	95% IC
Fase			
I	8	2,3	0,6-4,1
I-II	6	1,8	0,2-3,3
II	87	25,6	20,8-30,4
II-III	4	1,2	0,3-3,0
III	197	57,9	52,5-63,3
III-IV	4	1,2	0,3-3,0
IV	34	10,0	7,9-15,0
Enmascaramiento			
Abierto	161	47,4	41,9-52,8
Doble ciego	178	52,3	46,9-57,8
Simple ciego	1	0,3	0,1-1,6
Aleatorización			
Sí	262	77,1	72,4-81,7
No	78	22,9	18,3-27,6
Ámbito			
Multicéntrico internacional	272	80,0	75,6-84,4
Multicéntrico nacional	67	19,7	15,3-24,1
Unicéntrico	1	0,3	0,1-1,6
Promotor			
Industria farmacéutica	286	84,1	80,1-88,1
Grupo científico	48	14,1	10,3-18,0
Investigador	6	1,8	0,2-3,3

En la tabla 29 se describe la distribución de los ensayos clínicos estudiados por especialidades médicas y en la tabla 30 la distribución por patologías.

Tabla 29. Distribución de los ensayos clínicos por especialidad médica.

Especialidad médica	Nº EC	%
Oncología	103	30,29
Reumatología	88	25,88
Hematología	27	7,94
Endocrinología	21	6,18
Medicina Interna	21	6,18
Urología	14	4,12
Neumología	14	4,12
Cardiología	11	3,23
Otras (<10 EC/especialidad)	41	12,06
<i>Total</i>	<i>340</i>	<i>100,00</i>

Tabla 30. Distribución de los ensayos clínicos por patología.

Patología	Nº EC	%
Artritis reumatoide	53	15,59
Cáncer de mama	27	7,94
Cáncer de pulmón no microcítico	22	6,47
Diabetes mellitus tipo 2	20	5,88
Cáncer colorrectal	19	5,59
Cáncer de próstata	15	4,41
Hepatitis C crónica	12	3,53
Espondiloartropatías	11	3,24
Artrosis de rodilla y/o cadera	9	2,65
Coagulopatías congénitas	9	2,65
Cáncer gástrico	9	2,65
EPOC	8	2,35
Insuficiencia cardíaca	7	2,06
Infección VIH	7	2,06
Artritis psoriásica	5	1,47
Leucemia mieloide crónica	5	1,47
Otras (<5 EC/patología)	102	30,00
<i>Total</i>	<i>340</i>	<i>100,00</i>

La complejidad media global de todos los ensayos clínicos con medicamentos iniciados en el 2008-2013 fue moderada, con una puntuación media de $13,3 \pm 4,7$, mediana 12, rango 6-32. En la tabla 31 se describen los

ensayos en cada nivel de complejidad y las puntuaciones obtenidas (media \pm desviación estándar, mediana, rango) en cada nivel.

Tabla 31. Ensayos clínicos en cada nivel de complejidad.

Nivel de complejidad	Nº EC	%	95% IC	Puntuación media \pm DE	Mediana	Rango
BAJA	112	32,9	27,8-38,1	8,9 \pm 0,9	9	6-10
MODERADA	187	55,0	49,6-60,4	13,9 \pm 2,7	13	11-19
ALTA	41	12,1	8,4-15,7	22,5 \pm 2,8	21	20-32

Los 41 ensayos con complejidad alta corresponden a las siguientes especialidades medicas: 58,5% reumatología (n=24), 29,3% oncología (n=12) y otras 12,2% (n=5).

A continuación, se describen los valores de complejidad por especialidad médica y por patología (tablas 32 y 34). Se han encontrado diferencias significativas en la puntuación de la complejidad entre los ensayos de las distintas especialidades médicas y también por patologías ($p < 0,001$). El porcentaje de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad por especialidad médica y por patología se muestra en las tablas 33 y 35.

Tabla 32. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por especialidad médica.

Especialidad médica	n	media \pm DE	mediana	rango
Oncología	103	14,6 \pm 4,3	15	7-25
Reumatología	88	14,7 \pm 5,6	12	8-29
Hematología	27	12,4 \pm 10,0	11	6-21
Endocrinología	21	11,4 \pm 1,8	12	8-14
Medicina Interna	21	11,9 \pm 2,2	12	8-15
Urología	14	10,8 \pm 6,2	9	7-32
Neumología	14	11,2 \pm 1,8	11	9-14
Cardiología	11	10,6 \pm 3,6	9	8-21
Otras (<10 EC/especialidad)	41	11,4 \pm 4,0	10	7-24
Total	340	13,3\pm4,7	12	6-32

$p < 0,001$

Tabla 33. Distribución de ensayos clínicos por especialidad médica en cada nivel de complejidad.

Especialidad médica	Nº EC	COMPLEJIDAD BAJA		COMPLEJIDAD MODERADA		COMPLEJIDAD ALTA	
		n	%	n	%	n	%
		Oncología	103	24	23,3	67	65,0
Reumatología	88	17	19,3	47	53,4	24	27,3
Hematología	27	12	44,4	14	51,9	1	3,7
Endocrinología	21	7	33,3	14	66,7	0	0,0
Medicina Interna	21	5	23,8	16	76,2	0	0,0
Urología	14	12	85,7	1	7,1	1	7,1
Neumología	14	4	28,6	10	71,4	0	0,0
Cardiología	11	7	63,6	3	27,3	1	9,1
Otras (<10 EC/especialidad)	41	24	58,5	15	36,6	2	4,9
Total	340	112	32,9	187	55,0	41	12,1

Tabla 34. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por patología.

Patología	n	media	mediana	rango
Artritis reumatoide	53	15,4±5,6	13	8-29
Cáncer de mama	27	15,5±4,0	16	8-21
Cáncer de pulmón no microcítico	22	14,9±4,3	14,5	8-25
Diabetes mellitus tipo 2	20	11,6±1,6	12	9-14
Cáncer colorrectal	19	16,6±3,5	18	8-21
Cáncer de próstata	15	11,1±6,1	9	7-32
Hepatitis C crónica	12	12,5±2,3	13	8-15
Espondiloartropatías	11	14,9±5,8	12	9-24
Otras (<10 EC/patología)	161	12,0±4,1	11	6-27
	340	13,3±4,7	12	6-32

p<0,001

Tabla 35. Distribución de ensayos clínicos por patología en cada nivel de complejidad.

Patología	Nº EC	COMPLEJIDA D BAJA		COMPLEJIDAD MODERADA		COMPLEJIDA D ALTA	
		n	%	n	%	n	%
		Artritis reumatoide	53	7	13,2	30	56,6
Cáncer de mama	27	3	11,1	19	70,4	5	18,5
Cáncer de pulmón no microcítico	22	3	13,6	16	72,7	3	13,6
Diabetes mellitus tipo 2	20	6	30,0	14	70,0	0	0,0
Cáncer colorrectal	19	2	10,5	15	78,9	2	10,5
Cáncer de próstata	15	11	73,3	3	20,0	1	6,7
Hepatitis C crónica	12	2	16,7	10	83,3	0	0,0
Espondiloartropatías	11	2	18,2	6	54,5	3	27,3
Otras (<10 EC/patología)	161	76	47,2	74	46,0	11	6,8
Total	340	112	32,9	187	55,0	41	12,1

La complejidad obtenida en función de la fase del ensayo se muestra en las tablas 36 y 37. Hay diferencias estadísticamente significativas en la complejidad según la fase ($p < 0,001$). Se observa una disminución de la complejidad a medida que avanza la fase de desarrollo.

Tabla 36. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos según la fase.

Fase*	Nº EC	media±DE	mediana	rango
I	14	17,1±5,3	17	9-26
II	91	14,6±5,0	14	8-27
III	201	12,7±4,4	11	6-32
IV	34	11,8±3,9	10,5	7-25
Total	340	13,3±4,7	12	6-32

Se han agrupado los ensayos de fase I y fase I-II, fase II y II-III y fase III y III-IV.
 $p < 0,001$

Tabla 37. Distribución de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según la fase.

Fase	Nº EC	COMPLEJIDAD BAJA		COMPLEJIDAD MODERADA		COMPLEJIDAD ALTA	
		n	%	n	%	n	%
		I	14	1	7,1	8	57,1
II	91	25	27,5	50	54,9	16	17,6
III	201	69	34,3	114	56,7	18	9,0
IV	34	17	50,0	15	44,1	2	5,9
Total	340	112	32,9	187	55,0	41	12,1

Se han agrupado los ensayos de fase I y fase I-II, fase II y II-III y fase III y III-IV.

El análisis realizado en función del enmascaramiento del ensayo y de la dosificación o no en el servicio de farmacia muestra los resultados recogidos en la tabla 38.

Tabla 38. Complejidad de los ensayos clínicos según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia.

	Nº EC	media±DE	mediana	rango	p
Abiertos*	161	12,8±4,0	12	6-21	0,130
Doble ciego*	178	13,8±4,0	12	8-32	
Dosificación en SF	112	18,8±3,6	18,5	13-32	<0,001
No dosificación en SF	228	10,6±1,9	11	6-16	

SF=Servicio de Farmacia

*Excluido 1 ensayo simple ciego

La distribución de los ensayos en los tres niveles de complejidad en función del enmascaramiento y de la dosificación en el SF se muestra en la tabla 39.

Seleccionando los ensayos en los que el enmascaramiento final es realizado en el servicio de farmacia (n=37), tanto si comparan dos ramas de tratamiento activo como si una de ellas es placebo, la complejidad media es 21,95±3,87, mediana 21 y rango 11-32, situando a ese grupo de ensayos en nivel de complejidad alto.

Tabla 39. Distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia.

	Nivel BAJO (% EC)	Nivel MEDIO (% EC)	Nivel ALTO (% EC)	p
Abiertos	38,5	57,1	4,3	<0,001
Doble ciego	28,1	52,8	19,1	
Dosificación en SF	0,0	63,4	36,6	<0,001
No dosificación en SF	49,1	50,9	0,0	

SF=Servicio de Farmacia

5.2.2. Análisis comparativo de la complejidad de los ensayos clínicos en los períodos 2008-2010 y 2011-2013.

Se han estudiado 340 ensayos, de los cuales 145 corresponden al primer período (2008-2010) y 195 al segundo (2011-2013). Este tamaño muestral permite detectar diferencias como significativas en la puntuación de la complejidad media de 1,7 puntos o más, con una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%.

La tabla 40 muestra las puntuaciones obtenidas por año de inicio, correspondiendo los 6 años a un nivel de complejidad moderado. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,816$). En la tabla 41 se muestra el porcentaje de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad por año de inicio.

Tabla 40. Complejidad de los ensayos clínicos en función del año de inicio.

Año inicio	n	media	mediana	rango
2008	37	13,1±4,6	12	7-27
2009	52	13,9±4,4	13,5	8-22
2010	56	13,7±4,9	12,5	7-25
2011	72	12,9±4,3	12	6-24
2012	53	13,5±5,0	11	7-27
2013	70	12,8±4,9	11	7-32
Total	340	13,3±4,7	12	6-32

p=0,816

Tabla 41. Distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según año de inicio.

AÑO INICIO	Nº EC	COMPLEJIDAD BAJA		COMPLEJIDAD MODERADA		COMPLEJIDAD ALTA	
		n	%	n	%	n	%
		2008	37	13	35,1	20	54,1
2009	52	14	26,9	31	59,6	7	13,5
2010	56	22	39,3	25	44,6	9	16,1
2011	72	24	33,3	39	54,2	9	12,5
2012	53	18	34,0	30	56,6	5	9,4
2013	70	21	30,0	42	60,0	7	10,0
Total	340	112	32,9	187	55,0	41	12,1

En la tabla 42 se comparan las características generales de los ensayos clínicos en los períodos 2008-2010 y 2011-2013. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la en la distribución por fase, enmascaramiento, aleatorización, ámbito o promotor. En el enmascaramiento, se observa una ligera tendencia a disminuir el número de ensayos clínicos abiertos en el período 2011-2013 frente a 2008-2010.

Tabla 42. Características generales de los ensayos clínicos en 2008-2010 vs 2011-2013.

	2008-2010 N=145		2011-2013 N=195		p
	n	%	n	%	
Fase*					
I	5	3,4	9	4,6	0,380
II	36	24,8	55	28,2	
III	85	58,6	116	59,5	
IV	19	13,1	15	7,7	
Enmascaramiento					
Abierto	77	53,1	84	43,1	0,074**
Doble ciego	68	46,9	110	56,4	
Simple ciego	-	-	1	0,5	
Aleatorización					
Sí	29	20,0	49	25,1	0,266
No	116	80,0	146	74,9	
Ámbito					
Multicéntrico internacional	117	80,7	155	79,5	0,856***
Multicéntrico nacional	28	19,3	39	20,0	
Unicéntrico	-	-	1	0,5	
Promotor					
Industria farmacéutica	122	84,1	164	84,1	0,927
Grupo científico	20	13,8	28	14,4	
Investigador	3	2,1	3	1,5	

* Se han agrupado los ensayos de fase I y I-II, fase II y II-III y fase III y III-IV

**Excluido 1 ensayo simple ciego

***Excluido 1 ensayo unicéntrico

En las tablas 43 y 44 se recoge la distribución de los ensayos por especialidad médica y patología en ambos períodos.

Tabla 43. Distribución de ensayos clínicos por especialidades médicas en 2008-2010 vs 2011-2013.

Especialidad médica	2008-2010		2011-2013	
	n	%	n	%
Oncología	55	38,0	48	24,7
Reumatología	30	20,7	58	29,7
Hematología	9	6,2	18	9,2
Endocrinología	9	6,2	12	6,2
Medicina Interna	5	3,4	16	8,2
Urología	5	3,4	9	4,6
Neumología	12	8,3	2	1,0
Cardiología	3	2,1	8	4,1
Otras (<10 EC/especialidad)	17	11,7	24	12,3
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>100,0</i>	<i>195</i>	<i>100,0</i>

Tabla 44. Distribución de ensayos clínicos por patología en 2008-2010 y 2011-2013.

Patología	2008-2010		2011-2013	
	n	%	n	%
Artritis reumatoide	19	13,1	34	17,4
Cáncer de mama	15	10,3	12	6,2
Cáncer de pulmón no microcítico	14	9,7	8	4,1
Diabetes mellitus tipo 2	9	6,2	11	5,6
Cáncer colorrectal	10	6,9	9	4,6
Cáncer de próstata	6	4,1	9	4,6
Hepatitis C crónica	2	1,4	10	5,1
Espondiloartropatías	3	2,1	8	4,1
Otras (<10 EC/patología)	67	46,2	94	48,2
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>100,0</i>	<i>195</i>	<i>100,0</i>

En la tabla 45 se recoge la distribución de los ensayos en cada nivel de complejidad y su puntuación media en ambos períodos. En el primer período la complejidad media fue $13,6 \pm 4,7$, mediana 12 y rango 7-27, mientras que en el segundo fue $13,0 \pm 4,7$, mediana 12 y rango 6-32, sin encontrar diferencias significativas en la complejidad media global de cada período ($p=0,306$). Se han encontrado diferencias significativas entre los ensayos de complejidad moderada entre ambos períodos ($p=0,012$). En la comparación entre los ensayos de complejidad alta se observa una ligera tendencia al incremento de la puntuación media en el segundo período.

Tabla 45. Ensayos clínicos en cada nivel de complejidad en 2008-2010 y 2011-2013.

Nivel de complejidad	2008-2010				2011-2013				p
	Nº EC	%	media \pm DE	mediana (rango)	Nº EC	%	media \pm DE	mediana (rango)	
BAJA	49	33,8	8,9 \pm 0,8	9 (7-10)	63	32,3	8,9 \pm 1,0	9 (6-10)	0,901
MODERADA	76	52,4	14,6 \pm 2,9	14 (11-19)	111	56,9	13,4 \pm 2,4	13 (11-19)	0,012
ALTA	20	13,8	21,6 \pm 1,8	21 (20-27)	21	10,8	23,4 \pm 3,2	23 (20-32)	0,074
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>100,0</i>	<i>13,6\pm4,7</i>	<i>12 (7-27)</i>	<i>195</i>	<i>100,0</i>	<i>13,0\pm4,7</i>	<i>12 (6-32)</i>	<i>0,306</i>

En las tablas 46 y 47 se compara la complejidad por especialidad médica entre ambos períodos y la distribución de ensayos clínicos en cada nivel.

En las tablas 48 y 49 se compara la complejidad por patología entre ambos períodos y la distribución de ensayos clínicos en cada nivel.

Tabla 46. Comparación de la complejidad de los ensayos clínicos por especialidad médica en 2008-2010 y 2011-2013.

Especialidad médica	2008-2010			2011-2013			p
	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	
Oncología	55	15,5±4,2	17 (7-21)	48	13,7±4,3	13,0 (7-25)	0,023
Reumatología	30	15,4±5,9	13,5 (8-27)	58	14,4±5,5	12,0 (9-29)	0,756
Hematología	9	13,9±4,5	15,0 (9-21)	18	11,6±3,6	11,0 (6-19)	0,232
Endocrinología	9	10,8±1,7	10,0 (9-13)	12	11,9±1,7	12,0 (8-14)	0,169
Medicina Interna	5	12,0±2,3	13,0 (8-14)	16	11,9±2,2	11,5 (8-15)	0,780
Urología	5	8,4±0,9	9,0 (7-9)	9	12,1±7,5	10,0 (8-32)	0,029
Neumología	12	11,0±1,7	11,0 (9-14)	2	12,5±2,1	12,5 (11-14)	0,352
Cardiología	3	8,7±0,6	9,0 (8-9)	8	11,4±4,0	10,5 (9-21)	0,085
Otras (<10 EC/especialidad)	17	10,8±2,8	10,0	24	11,8±4,7	10,0 (7-24)	0,925
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>13,6±4,7</i>	<i>12</i>	<i>195</i>	<i>13,0±4,7</i>	<i>12</i>	<i>0,306</i>

Tabla 47. Comparación de la distribución de ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según especialidad médica en 2008-2010 y 2011-2013.

ESPECIALIDAD MÉDICA	COMPLEJIDAD BAJA (% EC)		COMPLEJIDAD MODERADA (% EC)		COMPLEJIDAD ALTA (% EC)	
	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13
	Oncología	16,4	31,3	67,3	62,5	16,4
Reumatología	26,7	15,5	40,0	60,3	33,3	24,1
Hematología	44,4	44,4	44,4	55,6	11,1	0,0
Endocrinología	55,6	16,7	44,4	83,3	0,0	0,0
Medicina Interna	20,0	25,0	80,0	75,0	0,0	0,0
Urología	100,0	77,8	0,0	11,1	0,0	11,1
Neumología	33,3	0,0	66,7	100,0	0,0	0,0
Cardiología	100,0	50,0	0,0	37,5	0,0	12,5
Otras (<10 EC/especialidad)	58,8	58,3	41,2	33,3	0,0	8,3
<i>Total</i>	<i>33,8</i>	<i>32,3</i>	<i>52,4</i>	<i>56,9</i>	<i>13,8</i>	<i>10,80</i>

Tabla 48. Comparación de la complejidad de los ensayos clínicos por patología en 2008-2010 y 2011-2013.

Patología	2008-2010			2011-2013			p
	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	
Artritis reumatoide	19	15,7±5,5	16,0 (8-25)	34	15,2±5,8	12,0 (9-29)	0,681
Cáncer de mama	15	16,3±4,2	18,0 (8-21)	12	14,6±3,7	15,5 (8-20)	0,277
Cáncer de pulmón no microcítico	14	15,9±3,0	15,5 (11-20)	8	13,1±5,8	12,0 (8-25)	0,070
Diabetes mellitus tipo 2	9	10,8±1,7	10,0 (9-13)	11	12,3±1,3	12,0 (10-14)	0,067
Cáncer colorrectal	10	18,4±1,6	18,5 (15-21)	9	14,6±4,1	15,0 (8-19)	0,022
Cáncer de próstata	6	9,2±1,6	9,0 (7-11)	9	12,3±7,7	10,0 (7-32)	0,456
Hepatitis C crónica	2	13,0±1,4	13,0 (12-14)	10	12,4±2,5	12,5 (8-15)	0,909
Espondiloartropatías	3	15,0±6,9	11,0 (11-23)	8	14,9±5,8	12,0 (9-24)	0,776
Otras (<10 EC/patología)	67	12,0±4,3	10,0 (7-27)	94	12,0±4,0	11,0 (6-25)	0,672
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>13,6±4,7</i>	<i>12 (7-27)</i>	<i>195</i>	<i>13,0±4,7</i>	<i>12 (6-32)</i>	<i>0,306</i>

Tabla 49. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según patología en 2008-2010 y 2011-2013.

Patología	COMPLEJIDAD BAJA (% EC)		COMPLEJIDAD MODERADA (% EC)		COMPLEJIDAD ALTA (% EC)	
	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13
	Artritis reumatoide	21,1	8,8	47,4	61,8	31,6
Cáncer de mama	6,7	16,7	66,7	75,0	26,7	8,3
Cáncer de pulmón no microcítico	0,0	37,5	85,7	50,0	14,3	12,5
Diabetes mellitus tipo 2	55,6	9,1	44,4	90,9	0,0	0,0
Cáncer colorrectal	0,0	22,2	80,0	77,8	20,0	0,0
Cáncer de próstata	66,7	77,8	33,3	11,1	0,0	11,1
Hepatitis C crónica	0,0	20,0	100,0	80,0	0,0	0,0
Espondiloartropatías	0,0	25,0	66,7	50,0	33,3	25,0
Otras (<10 EC/patología)	52,2	43,6	40,3	50,0	7,5	6,4
<i>Total</i>	33,8	32,3	52,4	56,9	13,8	10,8

Las tablas 50 y 51 recogen los valores de complejidad en función de la fase de los ensayos y la distribución en los tres niveles de complejidad.

Tabla 50. Comparación del nivel de complejidad de los ensayos clínicos por fase en 2008-2010 y 2011-2013.

Fase	2008-2010			2011-2013			p
	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	
I	5	19,6±2,8	19 (17-23)	9	15,7±5,9	14 (9-26)	0,190
II	36	15,6±4,7	16 (8-27)	55	13,9±5,1	12 (8-27)	0,094
III	85	12,9±4,4	11 (7-23)	116	12,6±4,4	12 (6-32)	0,945
IV	19	11,6±4,0	10 (7-25)	15	11,9±3,9	11 (8-21)	0,918
<i>Total</i>	145	13,6±4,7	12 (7-27)	195	13,0±4,7	12 (6-32)	0,306

Se han agrupado los ensayos de fase I y I-II, II y II-III y III y III-IV

Tabla 51. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según fase, en 2008-2010 y 2011-2013.

Fase	COMPLEJIDAD BAJA (%EC)		COMPLEJIDAD MODERADA (% EC)		COMPLEJIDAD ALTA (% EC)	
	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13
	I	0,0	11,1	60,0	55,6	40,0
II	22,2	30,9	58,3	52,7	19,4	16,4
III	36,5	32,8	51,8	60,3	11,8	6,9
IV	52,6	46,7	42,1	46,7	5,3	6,7
<i>Total</i>	<i>33,8</i>	<i>32,3</i>	<i>52,4</i>	<i>56,9</i>	<i>13,8</i>	<i>10,8</i>

Se han agrupado los ensayos de fase I y I-II, II y II-III y III y III-IV

El análisis comparativo entre ambos períodos en función del enmascaramiento del ensayo y de la dosificación o no en el servicio de farmacia muestra los resultados recogidos en las tabla 52 y 53, sin mostrar diferencias significativas excepto en los ensayos abiertos en los que ha disminuido la complejidad ($p=0,017$).

Tabla 52. Comparación de la complejidad entre ambos períodos según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia.

	2008-2010			2011-2013			p
	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	Nº EC	media±DE	mediana (rango)	
Abiertos	77	13,6±4,4	14 (7-21)	84	12,0±3,5	11 (6-20)	0,017
Doble ciego	68	13,6±5,0	11 (9-27)	110	13,9±5,3	12 (8-32)	0,505
Dosificación en SF	57	18,7±2,8	19 (14-27)	55	19,0±4,3	18 (13-32)	0,141
No dosificación en SF	88	10,4±1,9	10 (7-16)	140	10,7±2,0	11 (6-15)	0,879

EC=ensayo clínico, SF=servicio de farmacia

Tabla 53. Comparación de la distribución de los ensayos clínicos en cada nivel de complejidad según enmascaramiento y dosificación en el servicio de farmacia.

	COMPLEJIDAD BAJA (% EC)		COMPLEJIDAD MODERADA (% EC)		COMPLEJIDAD ALTA (% EC)	
	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13	2008-10	2011-13
Abiertos	35,1	41,7	57,1	57,1	7,8	1,2
Doble ciego	32,4	25,5	47,1	56,4	20,6	18,2
Dosificación en SF	0,0	0,0	64,9	61,8	35,1	38,2
No dosificación en SF	55,7	45,0	44,3	55,0	0,0	0,0

EC=ensayo clínico, SF=servicio de farmacia

5.3. COSTE EVITADO EN MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.

5.3.1. Coste evitado en ensayos clínicos de reumatología.

Durante el período 2001-2012, el servicio de reumatología realizó 95 ensayos clínicos, de los cuales 44 (46,3%) fueron incluidos en este estudio. Este tamaño muestral permite estimar los parámetros de interés con una seguridad el 95% y una precisión de $\pm 4.726,6$ €. La figura 12 muestra los ensayos clínicos incluidos en el estudio. Los motivos de exclusión de 51 ensayos (53,7%) fueron los siguientes:

- 25 Ensayos clínicos con medicamentos cuyo coste no repercutiría sobre el gasto hospitalario por tratarse de medicamentos de dispensación en oficina de farmacia:
 - Fármacos modificadores de la enfermedad (artritis reumatoide) 7 ensayos
 - AINEs 6 ensayos
 - Analgésicos de acción central 4 ensayos
 - Duloxetina 2 ensayos
 - Teriparatida 1 ensayo
 - Fármaco uricosúrico 1 ensayo
 - Glucocorticoide 1 ensayo
 - Condroitin-glucosamina sulfato 1 ensayo
 - Bifosfonato oral 1 ensayo
- 12 Ensayos clínicos en los que no fue posible realizar la valoración económica, debido a que no están comercializados actualmente y no estaba clara la alternativa terapéutica que se utilizaría si el paciente no se incluyese en un ensayo.

- 12 Ensayos clínicos en los que no se incluyó ningún paciente.
- 2 Ensayos clínicos con falta de datos en los registros consultados que permitiesen hacer una estimación actual de los costes.

Figura 12. Ensayos clínicos incluidos en el estudio del coste evitado en medicamentos de EC de Reumatología.



Las características generales de los ensayos clínicos incluidos en el análisis del coste evitado se muestran en la tabla 54. Se trata de ensayos clínicos en su mayoría en fase III (56,8%), doble ciego (75%), aleatorizados (88,6%) e internacionales (88,6%) y en todos los casos promovidos por la industria farmacéutica.

Tabla 54. Características generales de los ensayos clínicos de reumatología incluidos en el estudio del coste evitado

N= 422	n	%
Fase		
I	2	4,5
II	7	15,9
III	25	56,8
IV	10	22,7
Enmascaramiento		
Abierto	9	20,5
Doble ciego	33	75,0
Simple ciego	2	4,5
Aleatorización		
Sí	39	88,6
No	5	11,4
Ámbito		
Multicéntrico internacional	39	88,6
Multicéntrico nacional	5	11,4
Promotor		
Industria farmacéutica	44	100,0

La tabla 55 recoge los medicamentos investigados y cómo se realizó el cálculo de los costes en cada caso.

Tabla 55. Medicamentos investigados en los ensayos clínicos de reumatología.

Medicamentos en investigación	Nº EC	Cálculo de costes
Fármacos anti-TNFα	24	
Adalimumab	5	directo
Infliximab	5	directo
Etanercept	4	directo
Certolizumab	2	directo
Golimumab	2	directo
Otros (no comercializados)	6	indirecto
Antagonistas de la interleukina	10	
Anakinra (Interleukina-1)	2	directo
Tocilizumab (Interleukina-6)	8	directo
Anti-CD28	5	
Abatacept	5	directo
Anti-CD20	2	
Ocrelizumab	1	indirecto
Rituximab	1	directo
Ácido Hialurónico	2	directo
Ácido Zoledrónico	1	directo

En los 7 ensayos en los que los costes se calcularon de forma indirecta, se basaron en las siguientes alternativas terapéuticas:

- En 6 ensayos con fármacos anti-TNF α no comercializados, los costes se estimaron en adalimumab (4 ensayos) o etanercept (2 ensayos), en función de las características del ensayo y de la alternativa que se utilizaría en el hospital si el paciente no se incluyese en un ensayo.
- En el ensayo con ocrelizumab, se valoró el coste evitado en rituximab, fármaco anti-CD20 comercializado y aprobado en la misma indicación terapéutica estudiada en el ensayo.

En la tabla 56 figuran las patologías investigadas, el nº de pacientes incluidos en los 44 ensayos clínicos (n=297), el coste medio evitado por patología y el coste medio evitado por paciente en cada patología. La patología más frecuente fue la artritis reumatoide, en el 68,2% de los ensayos clínicos (30/44), siendo además la que alcanzó un mayor número de pacientes incluidos (53,9% del total de pacientes). El número medio de pacientes por ensayo fue de $6,8 \pm 7,8$ (rango 1 - 52).

Tabla 56. Coste evitado por patología y por paciente en los ensayos clínicos de reumatología

	Nº EC N=44	Nº pacientes incluidos N=297	Coste evitado total (€)	Coste evitado medio/EC (€)	Coste evitado medio/paciente (€)
Artritis reumatoide	30	160	1.971.308	65.710±86.401	11.895±12.492
Espondilitis anquilosante	5	33	230.768	46.154±23.769	8.638±6.878
Artritis psoriásica	2	11	236.414	118.207±35.964	22.095±9.380
Espondiloartritis axial	3	16	191.383	63.794±34.127	12.124±7.095
Artritis reumatoide juvenil	1	2	151.004	151.004	75.502
Artrosis de rodilla	2	66	30.675	15.378±4.338	775±763
Osteoporosis inducida por corticoides	1	9	2.037	2.037	226
Total	44	297	2.813.589	63.945±75.651	12.679±14.917

El coste evitado total en el período de estudio fue 2.813.589€, siendo el coste medio evitado por ensayo clínico 63.945 ± 75.651 € (rango 947 - 450.668€) y el coste evitado medio por paciente 12.679 ± 14.917 € (rango 226 - 75.502€).

La tabla 57 recoge el coste evitado por medicamento, e incluye el coste evitado cuando el cálculo se realizó de forma directa y el coste evitado cuando el medicamento se utilizó como alternativa terapéutica. En 4 ensayos, adalimumab fue el medicamento considerado como alternativa terapéutica, estimando un coste

evitado de 61.697€. En 2 ensayos se utilizó etanercept como alternativa, suponiendo un coste evitado de 27.576€ y en un ensayo se utilizó rituximab, que supuso 47.386€.

Tabla 57. Coste evitado en medicamentos en los ensayos clínicos de reumatología

Medicamento en investigación	Nº EC	Nº pacientes	Coste evitado / medicamento en investigación (€)	%
Abatacept	5	21	969.930	34,5
Tocilizumab	8	63	592.466	21,1
Adalimumab	9	49	398.976	14,2
Etanercept	6	31	282.172	10,0
Infliximab	6	20	270.285	9,6
Anakinra	2	17	93.262	3,3
Golimumab	2	9	70.322	2,5
Rituximab	2	7	59.856	2,1
Certolizumab	2	5	43.608	1,5
Ácido hialurónico	2	66	30.675	1,1
Ácido zoledrónico	1	9	2.037	0,1
Total	45*	297	2.813.589	100,0

*La suma total de EC por medicamentos es 45 debido a que abatacept e infliximab han estado implicados en un mismo ensayo.

En la tabla 58 se muestra el número de ensayos clínicos por año de inicio, duración media de los ensayos, el coste evitado por ensayo clínico y el coste evitado total por año de inicio. El mayor coste evitado total se corresponde con dos ensayos clínicos iniciados en 2003, con una duración media de 5,5 años. Para los 19 ensayos que no habían finalizado dentro del período de estudio, el coste evitado total se corresponde con el coste evitado real en función de las dosis administradas hasta diciembre de 2012.

Tabla 58. Ensayos clínicos de reumatología por año de inicio, duración media y coste evitado

Año inicio	Nº EC	Nº pacientes	Duración media EC (años)	Coste evitado / EC (€)	Coste evitado total / año inicio (€)	Coste evitado medio/paciente/año inicio (€)
2001	1	52	2,00	12.270	12.270	236,0
2002	4	37	2,25	51.111	204.443	5.525,5
2003	2	10	5,50	259.985	519.972	51.997,2
2004	1	2	7,00	151.004	151.004	75.502,0
2005	2	13	2,50	78.677	157.354	12.104,2
2006	3	25	1,00	35.316	105.948	4.237,9
2007	2	12	5,00 (1 EC activo)	103.385*	206.770	17.230,8
2008	3	22	2,67	96.916	290.748	13.215,8
2009	4	26	2,00 (1 EC activo)	78.660*	314.640	12.101,5
2010	8	39	1,60 (3 EC activos)	53.797*	430.376	11.035,3
2011	6	39	(6 EC activos)	50.958*	305.749	7.839,7
2012	8	20	(8 EC activos)	14.289*	114.315	5.715,8
	44	297	-	-	2.813.589	-

* hasta diciembre 2012.

5.3.2. Coste evitado en ensayos clínicos con factores de la coagulación en coagulopatías congénitas.

En el período estudiado 2009-2014 en el CHUAC se realizaron 14 ensayos clínicos con factores de la coagulación en coagulopatías congénitas. Se incluyeron 11 ensayos (78,6%) en el análisis del coste evitado, que permiten estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 43.730,4$ €. Se excluyeron 3 ensayos (21,4%) por no haber incluido ningún paciente.

Los 11 ensayos clínicos incluidos eran abiertos, multicéntricos, internacionales y promovidos por la industria farmacéutica, estando implicado en los mismos un único investigador principal y 4 promotores. Un promotor participó en 4 ensayos clínicos, 2 en 3 ensayos cada uno y otro en un único ensayo.

8 ensayos estudiaban hemofilia A, 2 hemofilia B y en uno se estudiaba hemofilia A o B con desarrollo de inhibidores. En cuanto a la fase de los ensayos: 6 eran estudios en fase III, 3 en fase II-III, 1 en fase I-III y 1 en fase IV. De los 11 ensayos incluidos, 5 finalizaron durante el período estudiado mientras que 6 continuaban abiertos en diciembre de 2014.

Se reclutaron 19 pacientes en estos 11 ensayos, con $1,7 \pm 1,1$ pacientes por ensayo, (rango de 1-4). 17 pacientes con hemofilia A y 2 con hemofilia B.

En la tabla 59 se describen los medicamentos en investigación y los años de desarrollo de los ensayos clínicos. En los ensayos en los que no se pudo estimar el coste evitado directamente porque ese medicamento no está

comercializado, se utilizó otro factor disponible en el mercado para estimar los costes, y se recoge la razón de su elección. El precio utilizado para el cálculo de los costes fue el precio de venta laboratorio de 2014. La tabla 60 recoge los costes evitados calculados para cada ensayo clínico y por paciente.

Tabla 59. Ensayos clínicos con factores de la coagulación incluidos en el estudio del coste evitado.

EC	FASE	Medicamento en investigación	Medicamento utilizado para estimar el coste	Años de desarrollo del EC
1	III	ADVATE® (octocog alfa)	ADVATE® (octocog alfa)	2012-2013
2	II-III	Proteína de fusión factor IX	BENEFIX® (nonacog alfa) ^a	2012-2014
3	I-III	Factor VIII CSL627	REFACTO® (moroctocog alfa) ^b	2013-*
4	II-III	Factor VIII pegilado (BAX855)	ADVATE® (octocog alfa) ^c	2013-2014
5	III	Factor VIII pegilado (BAX855)	ADVATE® (octocog alfa) ^c	2013-*
6	III	Factor VIII pegilado (BAX855)	ADVATE® (octocog alfa) ^c	2014-*
7	III	Factor rVIIa (BAX817)	NOVOSEVEN® (eptacog alfa activado) ^d	2013-*
8	III	Proteína de fusión factor IX	BENEFIX® (nonacog alfa) ^a	2014-*
9	III	KOGENATE® (octocog alfa)	KOGENATE (octocog alfa)	2014-*
10	II-III	KOGENATE® (octocog alfa)	KOGENATE® (octocog alfa)	2011-2013
11	IV	REFACTO® (moroctocog alfa)	REFACTO® (moroctocog alfa)	2009-2013

* EC no finalizados en diciembre de 2014.

^a Factor IX con el que se trataba el paciente antes de participar en el EC

^b Factor utilizado por el paciente antes de participar en el EC.

^c Mismo factor sin pegilar.

^d Factor VII disponible en el mercado español.

El ahorro total que supusieron estos 11 ensayos fue 2.689.494 €. El coste medio evitado por ensayo fue 244.499 ± 216.104 € (rango: 1.036–641.473 €). El coste medio evitado por paciente fue 147.930 ± 153.772 € (rango 1.036 – 532.166€).

Tabla 60. Descripción de costes calculados en los ensayos clínicos con factores de la coagulación.

EC	PATOLOGIA ESTUDIADA	Nº PACIENTES	COSTE EVITADO TOTAL / EC (€)	COSTE EVITADO / PACIENTE (€)
1	Hemofilia A	1	1.036	1.036
2	Hemofilia B	1	152.425	152.425
3	Hemofilia A	1	286.422	286.422
4	Hemofilia A	3	322.748	107.583
5	Hemofilia A	1	19.823	19.823
6	Hemofilia A	3	268.248	89.416
7	Hemofilia A ó B con inhibidores	1	532.166	532.166
8	Hemofilia B	1	89.375	89.375
9	Hemofilia A	1	1.449	1.449
10	Hemofilia A	2	374.329	187.165
11	Hemofilia A	4	641.473	160.368
	<i>Total</i>	<i>19</i>	<i>2.689.494</i>	<i>147.930±153.772</i>

Los ensayos clínicos en hemofilia A supusieron un ahorro de 2.447.694 €. Dado que el paciente incluido en el estudio en hemofilia A o B con inhibidores estaba diagnosticado de hemofilia A, los gastos derivados de este estudio se unieron a los de hemofilia A. El coste medio evitado por ensayo fue 271.966±231.214 € (rango: 1.036–641.473 €) y por paciente fue de 153.936±170.545€ (rango 1.036-532.166 €).

En hemofilia B (n=2), el coste evitado total supuso 241.800 €, el coste medio evitado por ensayo fue 120.900 ± 44.583 € (89.375-152.425€), que coincide con el coste medio evitado por paciente ya que se incluyó un paciente en cada uno de estos dos ensayos.

5.3.3. Coste evitado en ensayos clínicos en cáncer de próstata.

Durante el período estudiado, el servicio de urología llevó a cabo 18 ensayos clínicos en cáncer de próstata, de los que 5 fueron incluidos en el estudio del coste evitado desde la perspectiva del sistema nacional de salud. Este tamaño muestral permite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de $\pm 4.207,3$ €.

Se excluyeron 13 ensayos por los siguientes motivos:

- 11/13 por imposibilidad para realizar una valoración económica directa ya que ninguno de los medicamentos investigados está comercializado.
- 2/13 por no haber incluido ningún paciente.

Los 5 ensayos seleccionados eran estudios en fase III, multicéntricos, internacionales, 4 promovidos por la industria farmacéutica y 1 por un grupo científico. En cuanto al enmascaramiento, 3 eran abiertos y 2 doble ciego. Los medicamentos en investigación fueron los siguientes: denosumab, ácido zoledrónico, bicalutamida, leuprorelina y triptorelina, y en todos los casos fueron aportados gratuitamente por los promotores. En los ensayos con denosumab y ácido zoledrónico, los promotores también aportaron de forma gratuita los suplementos necesarios de calcio/vitamina D, cuyo coste fue considerado también para el cálculo del coste evitado.

En estos 5 ensayos se incluyeron 136 pacientes, con una media de $27,2 \pm 14,9$ pacientes por ensayo (rango de 8-48).

El coste evitado global fue de 696.002 €. El coste medio evitado por ensayo fue 139.200 ± 141.212 € (rango 4.516-377.356€). El coste medio evitado por paciente incluido supuso 5.001±4.878 € (rango 565-12.585€).

En la tabla 61 se describen los medicamentos en investigación, las condiciones de dispensación, los años de desarrollo de los ensayos y el año de comercialización.

Tabla 61. Condiciones de dispensación de los medicamentos y años de desarrollo de los ensayos clínicos en cáncer de próstata

EC	Medicamento en investigación	Condiciones de dispensación	Años de desarrollo del EC	Año utilizado para la estimación del precio del medicamento
Nº 1	Denosumab (+suplementos calcio/vitamina D)	Diagnóstico hospitalario con dispensación hospitalaria	2006- ^a	2013
Nº 2	Triptorelina	Dispensación en oficina de farmacia y aportación reducida	2010-2013	2010
Nº 3	Ácido zoledrónico (+suplementos calcio/vitamina D)	Uso hospitalario	2004- ^b	2003
Nº 4	Leuprorelina	Dispensación en oficina de farmacia y aportación reducida	2006-2013	2005
Nº 5	Bicalutamida	Dispensación en oficina de farmacia y aportación reducida	1996-2008	2010

^aEnsayo no finalizado con pacientes a tratamiento en diciembre de 2013

^bEnsayo no finalizado sin pacientes a tratamiento en diciembre de 2013

La tabla 62 recoge los medicamentos en investigación, el número de pacientes incluidos en cada ensayo, el número de envases dispensados y los costes evitados por ensayo y por paciente.

El número de envases dispensados se calculó considerando las presentaciones comerciales disponibles en el mercado, en el caso de que éstas no coincidiesen exactamente con las utilizadas en los ensayos clínicos. En el caso del estudio con denosumab la presentación comercial para la misma indicación es un vial que contiene la dosis de 120 mg mientras que en el estudio para cada dosis de 120 mg se necesitaban dos viales, por lo que se contabilizó la mitad de los utilizados en el ensayo para hacer los cálculos al precio de la presentación de 120 mg.

En el estudio con bicalutamida se utilizaban comprimidos de 150 mg y se dispensaban en frascos de 112 comprimidos para 3 meses de tratamiento (exceso de 22 comprimidos), considerando para los costes la dispensación de tres envases de 30 comprimidos de 150 mg.

En los tres estudios restantes las presentaciones de los medicamentos en los ensayos coinciden con las presentaciones comerciales disponibles.

Tabla 62. Descripción de costes calculados en los ensayos clínicos en cáncer de próstata.

EC	Medicamento en investigación	Nº pacientes	Nº envases dispensados	Coste total evitado / EC (€)	Coste medio evitado / paciente (€)
Nº 1	Denosumab (+suplementos calcio/vitamina D)	19	603 (+211)	132.772	6.988
Nº 2	Triptorelina	8	8	4.516	565
Nº 3	Ácido zoledrónico (+suplementos calcio/vitamina D)	48	302 (+1007)	85.500	1.781
Nº 4	Leuprorelina	31	265	95.677	3.086
Nº 5	Bicalutamida	30	2016	377.537	12.585
	<i>Total</i>	<i>136</i>	<i>-</i>	<i>696.002</i>	<i>-</i>

EC=ensayo clínico

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSION

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA (2008-2014)

En el período 2008-2014 se han iniciado 422 ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Según la pendiente de la recta que describe la tendencia de crecimiento, $y=6x + 36,286$, cada año se incrementaría en 6 el número de ensayos respecto a los iniciados el año anterior. Si comparamos 2008 frente a 2014, el número de ensayos se ha duplicado. Gómez Pérez B et al³² refieren también una tendencia creciente en el número de ensayos clínicos activos en cinco hospitales españoles de tercer nivel en el período 2004-2007.

Según datos de la AEMPS, la autorización de ensayos clínicos en España ha mostrado una tendencia bastante estable en los últimos años. Teniendo en cuenta los ensayos autorizados en el período estudiado se ha pasado de 675 autorizados en 2008 a 714 en 2014³⁰. La tasa de crecimiento observada en el CHUAC sería superior a la observada a nivel nacional y podría reflejar el interés por la investigación clínica y la estrategia de captación de ensayos clínicos llevada a cabo en nuestro centro. El crecimiento observado en el número de ensayos clínicos en este período ha sido mayoritariamente a expensas de los ensayos en fase III.

A continuación se comparan las características generales de los ensayos estudiados con las descritas para los ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España por la AEMPS en el período de estudio. En la tabla 63 se recoge la distribución, en porcentaje, de los ensayos clínicos autorizados en España en este período por fase de investigación, tipo de promotor, tipo de centro y edad de la población.

Tabla 63. Ensayos clínicos en España, fase, tipo de promotor, tipo de centro y edad de la población (2008-2014).

Ensayos clínicos		2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)	2012 (%)	2013 (%)	2014 (%)
FASE DE INVESTIGACIÓN	Fase I	16	16	17	16	18	19	19
	Fase II	27	34	29	31	33	26	29
	Fase III	40	35	39	39	38	44	40
	Fase IV	17	15	15	14	11	11	12
TIPO DE CENTRO	Multicéntrico internacional	66	64	61	60	58	74	*
	Multicéntrico nacional	14,5	14	15	15	16	10	*
	Unicéntrico	19,5	22	24	25	26	16	*
TIPO DE PROMOTOR	Comerciales	77	77	71	71	71	73	78
	No comerciales	23	23	29	29	29	27	22
EDAD DE LA POBLACION	ADULTOS	95,7	93	91	92	93	91	91
	NIÑOS	9,6	12	10	11	12	13	13

Fuente: elaboración propia a partir de datos de las Memorias anuales de la AEMPS 2012, 2013 y 2014

*Datos no disponibles

En cuanto a la fase de investigación podemos observar lo siguiente:

- Fase I: en el CHUAC representa el 3,6% de los ensayos clínicos (95%IC: 1,7-5,4%) mientras que la media a nivel nacional supone aproximadamente el 17,5% de los ensayos autorizados por la AEMPS.

-
- Fase II: representa el 25,8% (95%IC: 21,5-30,1%) de nuestros ensayos frente a la media nacional de 30,0%.
 - Fase III: representa el 60,2% (95%IC: 55,4-65,0%) de nuestros ensayos frente a la media nacional de 39,0%.
 - Fase IV: representa el 10,4% (95%IC: 7,4-13,5%) de nuestros ensayos frente a la media nacional de 13,0%.

La distribución de ensayos según la fase de investigación obtenida en nuestro período de estudio no es consistente con la distribución de los ensayos autorizados por la AEMPS en el mismo período, observando diferencias en la distribución de los ensayos en las fases I y III, mientras que el porcentaje de ensayos en fase II y fase IV es similar a la media nacional. En el CHUAC el porcentaje de ensayos fase I es inferior y en fase III es superior a los autorizados en España.

En relación al tipo de centro, los ensayos multicéntricos internacionales representaron el 81,8% (95%IC: 81,5-88,6) frente a una media nacional del 61%. Los multicéntricos nacionales fueron el 17,8% (95%IC: 14,0-21,5) frente al 15% nacional y los unicéntricos 0,4% (95%IC: 0,1-1,7) vs 24,0%. Nuestros datos son consistentes con los de la AEMPS en los ensayos multicéntricos nacionales, pero no en los internacionales ni en los unicéntricos.

Según el tipo de promotor, en el CHUAC el 85,1% de los ensayos iniciados en el período de estudio son de tipo comercial (95%IC: 81,5-88,6), y el 14,9% no comerciales (95%IC: 11,4-18,4%). Estos últimos agrupan ensayos promovidos por grupos científicos e investigadores independientes. A nivel nacional los ensayos comerciales representan una media del 72% y los no comerciales el 28%,

incluyendo aquellos promovidos por grupos científicos, universidades, sociedades científicas e investigadores independientes. En este apartado nuestros datos no son consistentes con la distribución de los ensayos autorizados por la AEMPS, ya que en nuestro centro se realizan más ensayos de tipo comercial.

En el apartado edad de la población, se especifican los ensayos que incluyen adultos y los que incluyen niños, representando un 96,9% (95%IC: 95,2-98,7) en adultos y un 4,7% (95%IC: 2,6-6,9%) en niños, frente a una media nacional de 91,5% y 12,0% en adultos y niños respectivamente. Según los datos obtenidos del Registro Español de estudios clínicos⁵⁹, desde enero 2013 a junio 2015, en Galicia el 90,5% de los ensayos incluyen adultos y el 9,5% niños (menores de 18 años). Por tanto, nuestros datos no son consistentes con la distribución de los ensayos autorizados por la AEMPS en el mismo período en relación a la edad de la población, ni con los referidos a Galicia en el período de enero de 2013 a junio de 2015. Los ensayos clínicos en pediatría entrañan una complejidad reflejada en la diversidad de guías y documentos en los que, desde distintos ámbitos, se intenta establecer estándares de calidad y aproximaciones a la realización de ensayos seguros, eficaces y éticos en cualquier parte del mundo⁶⁰. El Reglamento 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre, sobre medicamentos de uso pediátrico⁶¹, se enmarca en un conjunto de acciones que desde finales de los años 90 han venido realizándose a nivel internacional encaminadas a promover el uso seguro y eficaz de medicamentos en pediatría, contemplando y reconociendo su particularidad. Este reglamento incluye la obligación por parte de las compañías farmacéuticas de proporcionar un plan de investigación pediátrica en el marco del procedimiento de solicitud de autorización de comercialización de un medicamento.

En el Registro Español de estudios clínicos (REec) al realizar una búsqueda por comunidades autónomas, encontramos los datos recogidos en la tabla 64, que describe las 10 comunidades con mayor número de ensayos registrados y sus fases de investigación. Galicia se situaría en quinta posición. Hay que tener en cuenta que se registran, de forma obligatoria, todos los ensayos clínicos autorizados en España desde enero de 2013, excepto los de fase I en adultos. Este registro proporciona información a pacientes y profesionales de la salud sobre investigaciones clínicas permitidas en España con uno o varios medicamentos determinados. Uno de sus objetivos es que esta información contribuya a mejorar la salud de los pacientes y garantice la transparencia de dichas investigaciones, de acuerdo con la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos, que en su artículo 62.1 establece las garantías de transparencia de los medicamentos⁷. La publicación del resultado de las investigaciones en humanos ya sea positivo o negativo es una obligación científica, ética y moral. La Declaración de Helsinki⁶² establece que se debe registrar cada ensayo clínico en una base de datos de acceso público antes de reclutar al primer sujeto.

La distribución de los ensayos clínicos iniciados en el CHUAC en el período 2008-2014 en función de la fase de investigación es consistente con la distribución de las siguientes comunidades autónomas: Andalucía, Castilla-La Mancha, País Vasco, Navarra y Aragón. La distribución por fase en el CHUAC no es consistente con la distribución obtenida para Galicia ya que los ensayos en fase I representaron un 3,6% (95%IC: 1,7-5,4%) frente al 1% respectivamente.

Tabla 64. Ensayos clínicos autorizados en España por comunidades autónomas (enero 2013-julio 2015).

Comunidad Autónoma	Nº total EC registrados en REec	Fase I (%)	Fase II (%)	Fase III (%)	Fase IV (%)
Cataluña	1015	3,5	32,8	52,7	11,0
Madrid	993	4,1	38,6	53,6	8,7
Andalucía	621	2,0	30,1	59,4	8,5
Comunidad Valenciana	565	2,7	31,9	57,7	7,7
Galicia	372	1,0	27,2	61,6	10,2
Castilla-La Mancha	214	1,8	29,0	59,3	9,9
País Vasco	203	2,3	25,0	60,4	12,3
Navarra	160	3,0	26,7	60,0	10,3
Aragón	159	2,4	26,4	62,0	9,2
Islas Baleares	138	2,1	30,6	58,3	9,0

Fuente: elaboración propia a partir de datos del Registro Español de estudios clínicos.
<https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml> (acceso 08/07/2015)

Barrachina Bonet L et al⁶³ describen los ensayos clínicos realizados en la Comunidad Valenciana en 2010 a partir de los datos facilitados por la AEMPS, que entre febrero y noviembre autorizó 325 ensayos en esa comunidad. El 76,0% eran multicéntricos internacionales, 22,2% multicéntricos nacionales y el 1,8% unicéntricos, datos no consistentes con los obtenidos en el CHUAC en el período 2008-2013. De forma similar al CHUAC, la patología más estudiada fueron las neoplasias, aunque en segundo lugar estudiaron enfermedades endocrinas, de la nutrición y metabólicas frente a la artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas en el CHUAC. Respecto a la participación de la población infantil describen la mayor participación infantil en ensayos en enfermedades infecciosas y parasitarias (incluyendo vacunas) seguida de enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. En nuestro caso, la mayoría de ensayos con población infantil fueron en coagulopatías congénitas.

El CHUAC es uno de los centros que participa en el proyecto BEST de Farmaindustria⁶⁴, que consiste en un proyecto estratégico impulsado por la industria farmacéutica que pretende integrar a todos los agentes implicados, tanto públicos como privados, para crear una plataforma de excelencia en investigación clínica de medicamentos en España. En este proyecto participan 43 laboratorios farmacéuticos, 14 comunidades autónomas con 57 centros y 4 grupos de investigación independiente. Su objetivo es fomentar la inversión en I+D a través de objetivar y monitorizar la situación de los procesos de investigación clínica en España; identificar las diferentes prácticas y tomar medidas consecuentes que permitan mejorar su eficiencia y competitividad en el terreno. En nuestro estudio se han identificado 359 ensayos comerciales promovidos por 87 laboratorios farmacéuticos, frente a los 43 que participan en el proyecto BEST; y 63 no comerciales de los cuales 55 estaban promovidos por 36 grupos científicos, frente a los 4 grupos que participan en el proyecto BEST, por lo que no se han comparado los resultados.

El 82,7% de los ensayos en el CHUAC fueron realizados por el 21,4% de las especialidades médicas: oncología, reumatología, hematología, endocrinología, medicina interna y neumología. Oncología y reumatología participaron en el 56,2% de los ensayos.

En cuanto al número de investigadores principales, han participado 72 en los 422 ensayos iniciados en el período estudiado. 12 de ellos agruparon el 72,2%, con más de 10 ensayos cada uno. El 27,9% restante estuvo repartido entre 60 investigadores principales. Hay que destacar que un solo investigador fue responsable de 105 ensayos (24,9%). Si tenemos en cuenta que, según datos

de la Memoria del CHUAC del año 2013⁶⁵, en este complejo trabajan 756 facultativos, excluyendo a los residentes, participan como investigadores principales en ensayos clínicos con medicamentos un 9,5% de ellos.

La patología más estudiada fue la artritis reumatoide, de acuerdo con la especialidad del investigador principal que ha iniciado más ensayos, seguida del cáncer de mama, diabetes mellitus tipo 2, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y espondiloartropatías, agrupando entre ellas el 50,3% de los ensayos.

El grupo terapéutico más estudiado, siguiendo la clasificación ATC⁶⁶ ha sido el grupo L, agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, con un 64,2% de los ensayos, en concordancia con las dos especialidades que han participado en mayor número de estudios, oncología y reumatología. Dentro de ese grupo, el 63,61% de los ensayos han estudiado inhibidores directos de la protein-quinasa, anticuerpos monoclonales e inhibidores de la interleukina.

El 3,1% (n=13) de los ensayos iniciados eran estudios de extensión. Estos estudios constituyen una prolongación abierta de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, normalmente en fase III y previos a la autorización del medicamento por las agencias reguladoras. En relación con este tipo de estudios existe cierta polémica en relación con su finalidad y con aspectos metodológicos. En general, los motivos que suelen justificar su realización incluyen obtener más datos sobre eficacia y seguridad aunque pueden existir objetivos comerciales encubiertos dirigidos a crear un mercado potencial de pacientes para su utilización. Taylor GJ y Wainwright P⁶⁷ se preguntan si estos estudios representan investigación o marketing y Taylor WJ y Weatherall M⁶⁸ se plantean para qué son los estudios

de extensión. Day RO y Williams KM⁶⁹ describen algunos de los inconvenientes relacionados con el diseño y la interpretación de los resultados de los estudios de extensión abiertos.

Uno de los ensayos iniciados en el período estudiado corresponde a las denominadas terapias avanzadas, de acuerdo con la definición de las mismas en el Real Decreto 1345/2007³⁹ y según el Real Decreto 477/2014⁷⁰, en el que se estudiaba el tratamiento con células madre alogénicas en artritis reumatoide refractaria.

En relación a las especialidades médicas implicadas, los ensayos en fase III fueron mayoritarios en las 5 especialidades con mayor número de estudios, así como los multicéntricos internacionales y de tipo comercial. En relación al enmascaramiento, en reumatología y endocrinología predominaron los doble ciego, mientras que en oncología, hematología y medicina interna los abiertos fueron los más comunes. En oncología, reumatología, endocrinología y medicina interna predominaron los ensayos aleatorizados.

En el análisis realizado por especialidad médica se puede observar que oncología es la especialidad con mayor número de ensayos de tipo no comercial, promovidos por grupos científicos. El 30,9% de sus ensayos son de tipo no comercial, siendo el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama y el Grupo Español de Tratamiento de Tumores Digestivos los que han promovido más ensayos. El 61,9% de todos los ensayos no comerciales realizados en el CHUAC corresponden al servicio de oncología. La tendencia en cuanto al número de ensayos iniciados en el período 2008-2014 es bastante estable, aunque 2014 ha sido el año en el que se han iniciado un mayor número de ensayos. Tres

patologías, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorrectal, agrupan el 69,8% de los ensayos de oncología. 9 investigadores principales han sido responsables de los ensayos, aunque 5 agrupan el 81,8%. De los 126 ensayos iniciados en el período de estudio el 60,3% requería dosificación individualizada de los medicamentos en investigación en el servicio de farmacia debido a su naturaleza citostática que conlleva la necesidad de manipulación en ambiente controlado con protección tanto para el medicamento como para el personal manipulador. Según el *National Institute for Occupational Safety and Health* de Estados Unidos deben tomarse precauciones cuando se manipulan medicamentos peligrosos incluidos en uno de los siguientes tres grupos: antineoplásicos, no antineoplásicos que cumplan uno o más criterios para ser considerados peligrosos y medicamentos con riesgo reproductivo en mujeres y hombres, mujeres embarazadas o en período de lactancia. Entre los medicamentos peligrosos se encuentran citostáticos, antivirales, hormonas y algunos medicamentos biotecnológicos, entre otros⁷¹.

Respecto a los ensayos de reumatología, se observa una tendencia creciente en el número de ensayos iniciados en este período, de los cuales más de la mitad corresponden a artritis reumatoide. 4 investigadores principales han participado en los 111 ensayos, aunque un solo investigador agrupa el 94,6% de los mismos. En el 31,8% de los estudios se requería la dosificación en el servicio de farmacia.

En los ensayos de hematología, es de destacar que 21,1% eran en niños y el 18,4% incluía niños y adultos. De los ensayos que incluían niños, el 86,7% estudiaba coagulopatías congénitas, siendo la hemofilia A la patología más

estudiada. La tendencia observada en este servicio también es creciente. 5 investigadores han participado en 38 ensayos, aunque 2 de ellos aglutinan el 76,3% de ellos.

En endocrinología, se observa una tendencia creciente sobre todo debida al número de ensayos iniciados en 2014. Un investigador principal concentra el 97,1% de los ensayos y el 90,9% de los mismos estudian diabetes mellitus tipo 2.

Respecto a medicina interna, la tendencia es bastante estable. El 22,7% de los ensayos fueron no comerciales. La patología más investigada fue la hepatitis C crónica, seguida de la infección por VIH, agrupando entre las dos el 73,9% de todos sus ensayos.

En cuanto a los ensayos clínicos en función de la patología investigada, se observa una mayor tendencia de crecimiento en los de artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 2, mientras que en cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorrectal la tendencia es más o menos estable, y ligeramente decreciente en cáncer de mama. La fase III es la mayoritaria en las cinco principales patologías, excepto en cáncer colorrectal en el que la fase II agrupa el 70,9% de los ensayos. En artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 2 predominan los ensayos doble ciego frente a los abiertos. Los estudios aleatorizados, internacionales y comerciales son mayoritarios en artritis reumatoide, cáncer de mama, diabetes y cáncer de pulmón no microcítico, mientras que en cáncer colorrectal el 50% son abiertos, predominan los estudios multicéntricos nacionales y de tipo no comercial promovidos por grupos científicos. Asimismo, estos últimos son los que implican en mayor porcentaje la dosificación en el servicio de farmacia.

El análisis por investigador principal muestra que el investigador con mayor tendencia de crecimiento es “Reumatólogo1”. Los ensayos de los cinco principales investigadores son mayoritariamente aleatorizados, internacionales y promovidos por la industria farmacéutica, excepto “Oncólogo3” en el que predominan los ensayos no comerciales. La fase III representa más del 50% de los ensayos en todos excepto en el “Oncólogo1” que participa en más ensayos fase II. Los estudios de “Reumatólogo1” y “Endocrinólogo1” son doble ciego en más del 70%. Los ensayos de los investigadores principales “Oncólogo1”, “Oncólogo2” y “Oncólogo3” requieren dosificación de los medicamentos en investigación en el 88,5%, 52,2% y 66,7% de los ensayos respectivamente.

En el análisis de las características generales de los ensayos según el tipo de promotor, comercial o no comercial, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la fase, enmascaramiento, aleatorización y ámbito. En cuanto a la fase de investigación, en los ensayos comerciales predomina la fase III, seguida de II, IV y I, mientras que en los no comerciales predomina la fase II, seguida de III, IV y I ($p < 0,001$). En los ensayos comerciales predominan los doble ciego frente a los abiertos en los no comerciales ($p < 0,001$). En los comerciales la distribución aleatorizados frente a no aleatorizados es aproximadamente 80% vs 20% mientras que en los no comerciales es 60% vs 40% ($p = 0,001$). Respecto al ámbito, el 93% de los comerciales son internacionales frente al 19% de los no comerciales. El predominio del carácter multicéntrico nacional en los ensayos cuyo promotor no es una compañía farmacéutica refleja las dificultades que conlleva la organización y realización de un ensayo multicéntrico internacional. La tendencia en los ensayos comerciales es claramente ascendente, mientras que en los no comerciales es bastante

estable. La importancia de generar conocimiento sobre el uso de medicamentos, de carácter complementario al que generan las compañías farmacéuticas propietarias de los mismos, en especial estudios comparativos en condiciones reales de utilización, debería ser una línea estratégica de investigación por parte de las autoridades sanitarias. En el Reglamento Europeo 536/2014 sobre ensayos clínicos con medicamentos de uso humano⁶ con el fin de facilitar la realización de ensayos que comparen los tratamientos estándar, que suelen ser de promoción independiente, se ha creado la figura de los “ensayos clínicos de bajo nivel de intervención”. Éstos estarán sujetos a normas menos rigurosas en lo que se refiere a monitorización, requisitos sobre el contenido del archivo maestro y trazabilidad de los medicamentos en investigación.

6.2. COMPLEJIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA.

Según la escala utilizada para medir la complejidad de los ensayos clínicos desarrollados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, se han considerado 8 aspectos relacionados con la dedicación exigida por los ensayos clínicos y teniendo en cuenta ciertos puntos críticos tanto para el paciente como para el desarrollo del ensayo. Las actividades y aspectos considerados se recogen en la tabla 5 en el apartado de material y métodos.

Para calcular la fiabilidad de la escala se midió la consistencia interna de cada ítem, así como del conjunto total de la escala mediante el Alfa de Cronbach, obteniendo un valor de 0,738. La fiabilidad de la escala proporciona información acerca de la calidad y la seguridad de la misma mediante la medición de las dimensiones latentes que pudieran existir entre todos los ítems. Para que una escala tenga consistencia interna el alfa de Cronbach debería ser mayor que 0,70^{72,73} y la correlación entre la puntuación final y cada uno de los ítems mayor o igual a 0,30⁷². De acuerdo con el análisis de consistencia interna, los tres ítems mejor correlacionados con la complejidad son el número de profesionales implicados, la dosificación en el servicio de farmacia y la forma de realizar la dispensación.

Respecto a los ítems considerados, en primer lugar se ha tenido en cuenta el enmascaramiento, aspecto que influye en las presentaciones y en el etiquetado de los medicamentos en investigación. Según el Real Decreto 223/2004 el etiquetado de los medicamentos en investigación debe cumplir los requisitos establecidos en el Anexo 13 de las Normas de Correcta Fabricación⁷⁴, en el que

se describe la información que debe contener el etiquetado tanto del acondicionamiento primario como del secundario. Este aspecto debe ser verificado por el farmacéutico cuando se reciben los medicamentos en investigación, ya que aunque la normativa es clara en este sentido no siempre se cumple en todos sus apartados⁷⁵.

Los estudios abiertos se han valorado con la menor puntuación ya que son los que entrañan menor complejidad, aunque si son abiertos pero la medicación no es suministrada por el promotor y debe ser aportada por el centro investigador se le ha dado un punto más. Esto se ha valorado así ya que en este caso, para un mejor control de la medicación, es recomendable separar un mismo lote para su utilización en el estudio y almacenarlo en la zona de ensayos clínicos fuera de los circuitos de dispensación habituales en el hospital.

En los ensayos clínicos doble ciego, normalmente los envases están identificados con un número de varios dígitos (en ocasiones hasta 8 dígitos) o con letras y números, lo que conlleva la necesidad de almacenarlo con un orden estricto y prestar gran atención al dispensar el tratamiento que le ha sido asignado al paciente, en especial cuando le corresponden varios envases. La asignación del tratamiento suele realizarse mediante un sistema IVRS (*Interactive Voice Response System*) o IWRS (*Interactive Web Response System*), de forma que el investigador y el farmacéutico responsable del estudio reciben por correo electrónico o por fax los números de los envases que deben dispensarse en cada visita del paciente.

En el caso de los ensayos doble ciego, cuando el enmascaramiento es responsabilidad del servicio de farmacia, se valoran con un punto más porque

añade una complicación extra a la dispensación y entraña un mayor riesgo para el desarrollo del ensayo, ya que han de establecerse los mecanismos necesarios para que no se produzca una rotura del ciego.

En segundo lugar, se ha valorado el número de medicamentos o presentaciones implicadas en los estudios, ya que el almacenamiento es más complejo, hay más lotes y fechas de caducidad diferentes, es necesario almacenarlos por orden de presentación y también puede haber mayor probabilidad de confusión en la dispensación. Este ítem podría haberse eliminado dado que es el peor correlacionado en el análisis de consistencia interna, sin embargo se mantuvo ya que al eliminarlo la variación en el alfa de Cronbach no es muy importante.

En cuanto a la forma de dispensación, la opción de dispensar toda la medicación al investigador no es frecuente en el servicio de farmacia del CHUAC, pero se ha valorado teniendo en cuenta que en algunos centros podría realizarse, y que uno de los ensayos incluidos en este estudio se desarrolló en un centro de especialidades dependiente del CHUAC, pero físicamente separado, lo que hacía inviable la dispensación individualizada en cada visita programada en el ensayo. En este caso, la complejidad para el servicio de farmacia se centra únicamente en realizar correctamente la recepción y el almacenamiento, además de cumplimentar los formularios correspondientes, por lo que se le asignó la menor puntuación. La puntuación intermedia le correspondería a las dispensaciones realizadas al equipo investigador y la mayor puntuación a la dispensación directa al paciente. Esto último se explica en base a que si es el farmacéutico quien le entrega la medicación directamente al paciente, debe explicarle distintos aspectos relacionados con los medicamentos en investigación como por ejemplo las

normas para la correcta conservación, administración, necesidad de devolver los envases vacíos o parcialmente llenos, aspectos asumidos por el investigador si es él quien entrega la medicación al paciente.

El número de profesionales implicados se centra en personal farmacéutico y personal técnico o de enfermería. En el servicio de farmacia del CHUAC, este aspecto afecta a los ensayos que se preparan en el servicio de farmacia, ya que el personal de enfermería interviene en la dosificación de los medicamentos que lo requieren, antes de la dispensación o administración al paciente. Cuantos más profesionales intervienen, mayor coordinación se exige entre ellos, y es necesario desarrollar procedimientos normalizados de trabajo para cada ensayo, que faciliten y aclaren la forma de llevar a cabo la dosificación. En muchos ensayos ni siquiera en el protocolo se especifica claramente las operaciones de acondicionamiento que hay que llevar a cabo para la dosificación del medicamento, sino que estos aspectos se recogen en un documento independiente (manual de farmacia) y son aclarados por los monitores en la visita de inicio. En el servicio de farmacia del CHUAC, se desarrollan procedimientos individualizados de dosificación, en los ensayos que lo requieren, para presentar toda la información necesaria de manera adaptada y en el mismo formato que el utilizado para las distintas preparaciones realizadas en el servicio de farmacia. Asimismo, se diseñan etiquetas específicas para cada ensayo clínico y hojas de elaboración en las que se registra la dosificación con todos los datos necesarios para garantizar la trazabilidad. La dosificación en condiciones asépticas en el servicio de farmacia es un aspecto al que se ha asignado la máxima puntuación, en base a que se trata de una actividad crítica tanto para el paciente como para el desarrollo del ensayo. En este punto, hay que hacer una mención especial a los

ensayos en los que el ciego se mantiene en el servicio de farmacia, lo que añade una complicación extra, tanto para la dosificación como para el enmascaramiento o etiquetado y también en las precauciones necesarias para evitar que el equipo investigador acceda accidentalmente al tratamiento real que se le ha asignado a un paciente. El enmascaramiento es un punto clave para la robustez de muchos ensayos clínicos⁷⁶. Tal como describe la normativa ICH E9 el enmascaramiento y la aleatorización son las técnicas más importantes de diseño para evitar sesgos en los ensayos clínicos⁷⁷.

Por otra parte, la tendencia actual a utilizar sistemas interactivos de respuesta de voz o sistemas de gestión de ensayos clínicos a través de internet con clave de acceso personal para el farmacéutico, ha añadido un tiempo extra necesario para la realización de cursos de formación, que son obligatorios en la mayoría de los sistemas y para confirmar la recepción de los tratamientos en el centro, paso previo a su asignación a los sujetos participantes. En ocasiones, en el servicio de farmacia además de confirmar la recepción, también se aleatoriza a los pacientes, e incluso se asignan los tratamientos en cada visita, de ahí que estos aspectos se hayan considerado con una puntuación extra y que el resultado final de puntuación de este apartado sea la suma de las diferentes opciones que se pueden dar en cada ensayo.

El último aspecto que se ha tenido en cuenta, es la necesidad de utilizar material de acondicionamiento especial, como pueden ser filtros en línea, equipos especiales de infusión para bomba, equipos de baja adsorción, jeringas especiales, diferentes tipos de agujas, bolsas fotoprotectoras, bolsas opacas para enmascarar, lo que también añaden un punto de complejidad para el servicio de farmacia.

No se consideraron las devoluciones de medicamentos por parte de los pacientes, las devoluciones a promotor ni la destrucción de medicamentos en el propio centro (medicamentos no utilizados o medicamentos devueltos por los pacientes). Las razones para excluir estas actividades fueron las siguientes:

- En la mayoría de los estudios las devoluciones de los pacientes son contabilizadas en primer lugar por el investigador, limitándose la actividad del servicio de farmacia a almacenar las mismas hasta que son revisadas por el monitor del estudio antes de su destrucción en el centro o de su devolución al promotor.
- Las devoluciones a promotor de medicamentos no utilizados o medicamentos devueltos por los pacientes son preparadas por los monitores de cada estudio, y el papel del farmacéutico es simplemente verificar la concordancia del inventario y firmar la documentación.

Hay otros dos aspectos que no se han considerado y que afectan a la carga de trabajo que representa cada ensayo para el servicio de farmacia, son el número de pacientes incluidos y el número de visitas programadas en las que es necesario dispensar y/o dosificar medicamentos. Parece claro que cuanto mayor sea el número de pacientes incluidos mayor será la carga para el servicio de farmacia, sin embargo esto no se ha tenido en cuenta para la valoración de la complejidad ya que el número de pacientes incluidos no es algo inherente a las características propias ensayo. Sin embargo el número de dispensaciones programadas según el protocolo sí debió ser considerado como un apartado a valorar en la puntuación. Resulta obvio que un ensayo con tres dispensaciones programadas por paciente no supone la misma complejidad para el servicio de farmacia que otro en el que cada paciente acude, por ejemplo, cada 2 semanas a

recoger los medicamentos en investigación durante un período de tratamiento de 48 semanas.

6.2.1. Complejidad de los ensayos clínicos en el período 2008-2013.

En el estudio se han incluido 340 ensayos clínicos iniciados en el período 2008-2013, siendo en 2011 y 2013 cuando se inició un mayor número. La mayoría de ellos corresponden a fases II y III (85,9%), doble ciego (52,3%), internacionales (80%) y comerciales (84,1%). El 56,17% de los ensayos estudiados han sido realizados por dos especialidades médicas, oncología y reumatología, siendo las patologías más estudiadas artritis reumatoide, cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, diabetes mellitus tipo 2, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, hepatitis C crónica y espondiloartropatías, cada una de ellas con más de 10 ensayos iniciados en el período de estudio.

De acuerdo con los criterios aplicados para la medida de la complejidad, ésta resultó moderada en los seis años estudiados, media $13,3 \pm 4,7$, mediana 12 y rango 6-32. El 55% de los ensayos estudiados se encuentra en un nivel de complejidad moderado, el 32,9% baja y el 12,1% alta. Los 112 ensayos clínicos de baja complejidad para el servicio de farmacia corresponden mayoritariamente a oncología 21,4% (n=24), reumatología 15,2% (n=17), hematología 10,7% (n=12) y urología 10,7% (n=12).

Los 41 ensayos con complejidad alta corresponden el 58,5% a reumatología (n=24), 29,3% oncología (n=12) y el 12,2% a otras 5 especialidades con un ensayo de complejidad alta cada una.

Las especialidades médicas con mayor mediana de puntuación han sido oncología (15), reumatología (12), endocrinología (12) y medicina interna (12). Si nos fijamos en la complejidad media han sido reumatología $14,7\pm 5,6$ y oncología $14,6\pm 4,3$, encontrándose diferencias significativas en la puntuación obtenida entre las diferentes especialidades ($p<0,001$).

Los ensayos clínicos de reumatología ($n=88$) han tenido una mayor puntuación debido a:

- 63/88 utilizaban medicamentos termolábiles, aspecto más puntuado debido a los controles más estrictos tanto de la cadena de frío durante el transporte como durante el almacenamiento en el servicio de farmacia.
- 31/88 requerían dosificación en servicio de farmacia en condiciones asépticas, interviniendo personal de enfermería además del farmacéutico. De estos 31 ensayos, en 23 además de la dosificación se realizaba el enmascaramiento para el mantenimiento del ciego en el servicio de farmacia.
- 31/88 utilizaban 3 o más presentaciones de medicamentos, es decir medicamentos diferentes o presentaciones distintas del mismo medicamento.
- 78/88 requerían la utilización de sistemas interactivos de respuesta de voz o a través de internet para la gestión de los medicamentos en investigación: 62/78 sólo para confirmar la recepción de los tratamientos y en el resto para aleatorizar a los pacientes y/o asignar tratamientos en cada visita programada.
- 14/88 ensayos requerían material de acondicionamiento especial como jeringas especiales, diferentes de las utilizadas habitualmente, equipos de infusión de baja adsorción, filtros en línea o fotoprotección.

Los ensayos clínicos de oncología (n=103) han sido valorados con una mayor puntuación debido a los siguientes criterios:

- 57/103 ensayos utilizaban medicamentos termolábiles.
- 61/103 requerían dosificación en servicio de farmacia en condiciones asépticas, interviniendo personal de enfermería además del farmacéutico. De estos 61 ensayos, en 7 además de la dosificación se realizaba el enmascaramiento para el mantenimiento del ciego en el servicio de farmacia.
- 43/103 utilizaban 3 o más presentaciones de medicamentos, es decir medicamentos diferentes o presentaciones distintas del mismo medicamento.
- 52/103 requerían la utilización de sistemas interactivos para la gestión de los medicamentos en investigación: 46/52 sólo para confirmar la recepción de los tratamientos y en el resto para aleatorizar a los pacientes.
- 13/103 requerían material de acondicionamiento especial.

En relación a la complejidad en función de las patologías investigadas en los ensayos clínicos incluidos en este estudio, todas las patologías están en el nivel de complejidad moderado y las cinco con mayor mediana de puntuación son: cáncer colorrectal (18), cáncer de mama (16), cáncer de pulmón no microcítico (14,5), artritis reumatoide (13) y hepatitis C crónica (13). Según la puntuación media son: cáncer colorrectal $16,6 \pm 3,5$, cáncer de mama $15,5 \pm 4,0$, artritis reumatoide $15,4 \pm 5,6$, cáncer de pulmón no microcítico $14,9 \pm 4,3$ y espondiloartropatías $14,9 \pm 5,8$. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación media de los ensayos clínicos por patologías ($p < 0,001$).

La mayor puntuación obtenida por los ensayos clínicos en estas patologías está relacionada con los aspectos recogidos en la tabla 65.

En cuanto a la distribución de los ensayos clínicos de cada patología en los tres niveles de complejidad, se observa que las patologías con mayor porcentaje de ensayos en nivel alto son: artritis reumatoide (30,2%), espondiloartropatías (27,3%), cáncer de mama (18,5%), cáncer de pulmón no microcítico (13,6%) y cáncer colorrectal (10,5%).

Tabla 65. Distribución del número de ensayos clínicos por patología según criterios de puntuación.

	ARTRITIS REUMATOIDE n=53	CÁNCER MAMA n=27	CÁNCER PULMON NO MICROCÍTICO n=22	CÁNCER COLORRECTAL n=19	ESPONDILO- ARTROPATÍAS n=11
Dosificación en SF	22	20	12	16	4
Enmascaramiento en el SF	16	2	1	1	2
Nº medicamentos/ presentaciones implicados por EC ≥ 3	17	10	10	11	0
Medicamentos termolábiles	44	18	10	16	9
Sistemas IVRS/IWRS	47	13	14	6	11
Material de acondicionamiento especial	10	2	1	4	2

Por fase del ensayo, las puntuaciones obtenidas sitúan a todos los ensayos en nivel de complejidad moderada, con diferencias significativas en la puntuación media de cada fase ($p < 0,001$). Se observa que la mediana de puntuación

disminuye a medida que avanza la fase de desarrollo de los EC: 17, 14, 11 y 10,5 en fase I, II, III y IV respectivamente. En cuanto a la distribución de los EC por fase en cada nivel de complejidad, como parece lógico, la fase I es la que tiene el mayor porcentaje de EC en nivel alto (35,7%) y el menor en nivel bajo (7,1%).

En cuanto a la mediana de complejidad obtenida en función del enmascaramiento, se observa que los ensayos abiertos muestran el mismo valor que los ensayos doble ciego, siendo la complejidad media sólo un punto superior en los EC doble ciego, sin encontrar diferencias significativas ($p=0,130$). En función de la dosificación en el SF, se observa que los ensayos dosificados en el servicio de farmacia tienen una mediana de complejidad 7,5 puntos superior a los que no requieren dosificación ($p<0,001$).

Realizar el enmascaramiento o mantener el ciego además de la dosificación en el servicio de farmacia incrementa la complejidad y sitúa a los ensayos clínicos en nivel alto. En este estudio los 37 ensayos en los que se realizaban estas actividades mostraron una complejidad media de $21,95\pm 3,87$, mediana 21.

En la bibliografía consultada no se ha encontrado ninguna referencia sobre la medida de la complejidad de los ensayos clínicos desde el punto de vista de la participación del servicio de farmacia, por lo que no se han podido comparar los resultados obtenidos. Al aplicar este método, los datos obtenidos en 340 ensayos han permitido verificar que podría ser una aproximación válida para la medida de la complejidad ya que las puntuaciones obtenidas por la mayoría de los ensayos clínicos, especialmente por los de nivel de complejidad alto, coinciden con la

apreciación individual de los farmacéuticos que participan en el desarrollo diario de esos ensayos.

Los estudios publicados reflejan en mayor o menor medida la carga de trabajo que representan los ensayos clínicos en función de diferentes indicadores de actividad, que por otra parte no son uniformes entre los diferentes hospitales.

En el estudio de Gómez Pérez et al³² reflejan los indicadores de actividad de cinco hospitales españoles de tercer nivel, comparables al CHUAC, en los años 2004 a 2007, y aunque no coinciden los años que analizan con los evaluados en el estudio de la complejidad, sí se pueden observar los diferentes criterios utilizados por los distintos hospitales para la medida de un mismo indicador y el volumen de actividad que representan en todos los casos. Así, en algunos hospitales, se considera una dispensación toda la medicación entregada a un paciente en una visita de un ensayo, sin embargo en otros se considera una dispensación cada envase dispensado al paciente, es decir cada línea de dispensación, que realmente es una medida más real de la carga de trabajo. Lo mismo ocurre con las entradas de medicación en el servicio de farmacia, en algunos hospitales se considera una entrada todo lo que corresponde a un mismo número de envío, independientemente del número de medicamentos, presentaciones o números de kits que se reciban, mientras que en otros se cuantifica el número de líneas recibidas, que al igual que en las dispensaciones es una medida más real.

La tabla 66 recoge los indicadores de actividad relacionados con los ensayos clínicos del servicio de farmacia del CHUAC en el período estudiado para

la medida de la complejidad y puede dar una idea aproximada de la carga de trabajo que suponen los ensayos clínicos, aunque no de la complejidad de los mismos.

Tabla 66. Indicadores de actividad del Servicio de Farmacia relacionados con los ensayos clínicos en el CHUAC (2008-2013).

INDICADORES DE ACTIVIDAD	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nº EC activos	163	147	175	219	209	265
Nº pacientes con dispensaciones	392	393	419	459	551	536
Nº dispensaciones	2130	2122	1993	2289	2481	2328
Nº líneas dispensadas	*	*	*	*	*	5012
Nº dosificaciones preparadas	*	1408	1599	1274	1344	1562
Nº entradas recibidas	*	530	454	595	632	760
Nº líneas entradas	*	*	*	*	*	5781
Nº visitas monitores	328	283	307	374	415	486
Nº auditorías	2	1	2	4	2	1

Fuente: Memorias anuales del Servicio de Farmacia del CHUAC.

La carga de trabajo de los ensayos clínicos, igual que otras actividades del servicio de farmacia, se refleja en el documento elaborado por el Grupo TECNO de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria “Servicio de Farmacia Hospitalaria Actualización del catálogo de productos y facturación”⁷⁸, actualización del editado en 2001 por la Subdirección General de Atención Especializada del INSALUD y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria titulado “Servicio de Farmacia Hospitalaria: Catálogo de Productos y Facturación”⁷⁹. En este documento se han calculado las unidades relativas de valor (URV) de los diferentes productos generados por el servicio de farmacia hospitalaria en base al análisis de los tiempos empleados por el personal que interviene en cada uno de ellos. Las unidades relativas de valor son una herramienta de gestión utilizada como medida en el ámbito hospitalario para la valoración de la actividad de los

servicios. En relación con los ensayos clínicos se identifican dos productos finales: dispensación de muestras en investigación clínica (unidad de medida: línea de medicamento validada y dispensada por paciente) y ensayo clínico (unidad de medida: ensayo clínico nuevo), que suponen 5,99 y 382,87 unidades relativas de valor respectivamente. Esto significa que una dispensación de un medicamento en investigación consume casi 6 veces más recursos que la dispensación de un medicamento en dosis unitarias, que es la medida considerada como unidad de referencia (línea de medicamento validada y dispensada por paciente). Según esto, iniciar un ensayo clínico nuevo supondría 383 veces más consumo de recursos que una dispensación de dosis unitarias.

La complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia, es una medida relacionada con los recursos consumidos (personal y tiempo) y según esto debería tenerse en cuenta para fijar la aportación económica que recibe el servicio de farmacia por su participación, es decir, los ingresos generados por los ensayos clínicos deberían ser proporcionales a la repercusión sobre la carga de trabajo que representan para el servicio de farmacia. Podría plantearse el establecimiento de unas tasas por ensayo clínico en función del nivel de complejidad, en lugar de un porcentaje fijo igual para todos los ensayos clínicos, que es la práctica actual más común en los centros hospitalarios españoles. La compensación económica recibida por los servicios de farmacia no es uniforme en el ámbito nacional, siendo la situación más extendida que el servicio de farmacia reciba un porcentaje fijo sobre el presupuesto del ensayo.

6.2.2. Análisis comparativo de la complejidad de los ensayos clínicos en los períodos 2008-2010 y 2011-2013.

En función del año de inicio de los ensayos la puntuación obtenida es similar, siempre en un nivel de complejidad moderado, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,816$). Sin embargo, en relación a la distribución de los EC en cada nivel de complejidad, en función del año de inicio, se observa que los EC correspondientes a 2010 son los que tienen un mayor porcentaje en nivel alto (16,1%).

En el análisis comparativo de las características generales de los EC iniciados en los períodos 2008-2010 ($n=145$) y 2011-2013 ($n=195$), no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la fase, enmascaramiento, aleatorización, ámbito o promotor. Se observa una ligera tendencia a disminuir los EC abiertos en el segundo período.

En relación a la distribución de los EC por especialidad médica en ambos períodos se observa un descenso de los ensayos de oncología 38,0% vs 24,7% y neumología 8,3% vs 1,0%, mientras que los de reumatología se han incrementado 20,7% vs 29,7%, lo mismo que hematología 6,2% vs 9,2%, medicina interna 3,4% vs 8,2% o cardiología 2,1% vs 4,2%. Los EC de endocrinología se mantienen en el 6,2%, aunque han aumentado en número absoluto.

La distribución de EC en función de las patologías más frecuentes muestra algunos cambios, los EC de artritis reumatoide se incrementan pasando de un

13,1% a un 17,4%, igual que hepatitis C crónica 1,4%vs 5,1%, espondiloartropatías 2,1% vs 4,1% o cáncer de próstata 4,1% vs 4,6%. Se observa un descenso en el porcentaje de EC de cáncer de mama 10,3% vs 6,2%, cáncer de pulmón no microcítico 9,7% vs 4,1%, cáncer colorrectal 6,9% vs 4,6%o diabetes mellitus tipo 2 6,2% vs 5,6%, aunque en esta última patología se ha incrementado el número absoluto de EC.

En el período 2008-2010 la complejidad media fue $13,6 \pm 4,7$, mediana 12 y rango 7-27, mientras que en 2011-2013 fue $13,0 \pm 4,7$, mediana 12 y rango 6-32, sin encontrar diferencias significativas en la complejidad media global de cada período ($p=0,306$). La complejidad media de los EC en nivel bajo se mantiene igual, mientras que se han encontrado diferencias significativas en la de nivel moderado ($p=0,012$), siendo la mediana 1 punto inferior y la media 1,2 puntos inferior en 2011-2013, es decir los ensayos en nivel moderado son menos complejos en el segundo período que en el primero. En los EC de nivel alto se observa un incremento de 2 puntos en la mediana (21 vs 23) y de 1,8 puntos en la puntuación media en el segundo período, $21,6 \pm 1,8$ vs $23,4 \pm 3,2$, aunque la diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0,074$).

En el análisis por especialidad médica se observa una disminución significativa de la mediana de complejidad en los ensayos de oncología (17 vs 13) y de la media $15,5 \pm 4,2$ vs $13,7 \pm 4,3$ ($p=0,023$) y un incremento significativo en la complejidad de los EC de urología, mediana 9 vs 10 y media $8,4 \pm 0,9$ vs $12,1 \pm 7,5$ ($p=0,029$). En el resto de especialidades no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. En reumatología y hematología disminuye en el segundo período mientras que en endocrinología y cardiología se incrementa.

La distribución de ensayos clínicos por especialidad médica en cada nivel de complejidad en ambos períodos muestra un incremento casi al doble de los ensayos de complejidad baja de oncología y disminución de los de nivel medio y alto. En reumatología se observa una disminución en nivel bajo y alto e incremento en nivel medio, en hematología se mantiene el mismo porcentaje en nivel bajo mientras que aumentan en nivel medio y desaparecen los de nivel alto y en endocrinología disminuyen los de nivel bajo incrementándose en la misma proporción los de nivel moderado.

En la comparación de la complejidad por patología no se han encontrado diferencias significativas excepto en los ensayos en cáncer colorrectal en los que se observa una disminución de la mediana de complejidad en 3,5 puntos (18,5 vs 15) y en la media ha pasado de $18,4 \pm 1,6$ en 2008-2010 a $14,6 \pm 4,1$ en 2011-2013 ($p=0,022$). Al analizar las puntuaciones de los ensayos en ambos períodos, se puede explicar la disminución atendiendo a la dosificación de los medicamentos en investigación en el servicio de farmacia, a las condiciones de conservación y al número de medicamentos o presentaciones de los mismos utilizados en cada ensayo. En el segundo período se dosificaban los medicamentos en el servicio de farmacia en 6 de 9 ensayos, mientras que en 2008-2010 esto ocurría en todos los ensayos clínicos en cáncer colorrectal ($n=10$). En el primer período todos los ensayos incluían medicamentos termolábiles mientras que en el segundo eran 6/9 ensayos, y en el primero 9/10 incluían 2 o más medicamentos frente a 5/9 en el segundo.

En la distribución de ensayos clínicos por patología en cada nivel de complejidad se observa:

-
- En artritis reumatoide en 2008-2010 la distribución era aproximadamente 20-50-30% en los niveles bajo-medio-alto respectivamente, mientras que en 2011-2013 ha pasado a 9-61-30%, es decir se mantiene el porcentaje de nivel alto y se ha incrementado el nivel medio a expensas de la disminución de ensayos de baja complejidad.
 - En cáncer de mama han disminuido los ensayos de complejidad alta 26,7% vs 8,3% y se han distribuido entre los de nivel bajo y medio.
 - En cáncer de pulmón no microcítico se observa un desplazamiento de parte de los ensayos de nivel medio a nivel bajo.
 - En diabetes mellitus tipo 2 se ha pasado de un 55,6% en nivel bajo a un 9,1% a favor de los de complejidad moderada.
 - En cáncer colorrectal han desaparecido los ensayos en nivel alto observando un incremento en los de nivel bajo.

En función de la fase, no se han encontrado diferencias significativas en la puntuación media obtenida para ambos períodos. En ambos grupos se observa una disminución de la puntuación a medida que avanza la fase de desarrollo.

En la distribución de los ensayos por fase en cada nivel de complejidad, tal como parece lógico, el menor porcentaje de EC en nivel bajo y el mayor en nivel alto corresponde a los ensayos clínicos de fase I en ambos períodos. En fase I hay una disminución del 40,0% al 33,3% en nivel alto y del 60% al 55,6% en nivel medio, apareciendo en el segundo período un 11,1% en nivel bajo, lo cual es llamativo ya que los ensayos en fase I son los que conllevan habitualmente una mayor complejidad. En este caso se trató de un único ensayo con un medicamento oral aportado por el promotor listo para dispensar al paciente sin necesidad de dosificación previa, por lo que la complejidad para el servicio de

farmacia es mucho menor. En fase II se incrementa el nivel bajo a expensas de los de complejidad media-alta. En fase III disminuyen los de nivel bajo y alto a favor de los de nivel medio y en fase IV disminuyen los de baja complejidad a favor de los de media-alta.

En la comparación de la complejidad entre ambos períodos en función del enmascaramiento, se ha encontrado una menor complejidad de los ensayos abiertos en el segundo período, con diferencias significativas ($p=0,017$). Entre los ensayos doble ciego y entre los que se dosifican o no en el servicio de farmacia no se han encontrado diferencias.

La distribución de los ensayos en los tres niveles de complejidad en 2008-2010 y 2011-2013 muestra una disminución del porcentaje de ensayos abiertos en nivel alto, también de los doble ciego, aunque en este último caso la disminución es menor. En ninguno de los dos períodos hay ensayos dosificados en el servicio de farmacia con complejidad baja, ni por el contrario ensayos no dosificados en nivel alto. Se observa un incremento en el porcentaje de ensayos dosificados en nivel de complejidad alto en el segundo período.

6.3. COSTE EVITADO EN MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN.

En el artículo 35 del Real Decreto 223/2004⁴ se establece entre las responsabilidades del promotor “Suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras. Excepcionalmente, se podrán acordar con el centro otras vías de suministro”.

Como es lógico, queda la puerta abierta a otras vías de suministro que en la práctica se utilizan sobre todo en ensayos clínicos no comerciales promovidos por grupos científicos, universidades, sociedades científicas o investigadores independientes.

Parece obvio que si los medicamentos en investigación son aportados de forma gratuita por los promotores conllevan un ahorro económico en aquellos pacientes que iban a ser tratados fuera de un ensayo clínico. Sin embargo este es un aspecto escasamente cuantificado en nuestro ámbito, aunque existen diversos estudios publicados sobre costes evitados en medicamentos en investigación, sobre todo en el ámbito de la oncología, formando parte o no de una perspectiva económica más amplia como es la cuantificación de todos los costes implicados en el desarrollo de un ensayo clínico en comparación con los cuidados estándar. Llevar a cabo un análisis completo de todos los costes derivados de la realización de un ensayo implica considerar costes de las consultas médicas, de personal de

enfermería, de pruebas diagnósticas, de imagen, de laboratorio o de los medicamentos implicados, lo que sin duda entraña una gran complejidad.

En el caso de los medicamentos en investigación, el paciente incluido en un ensayo probablemente se trataría con otro medicamento fuera del mismo, lo que justifica que los costes se valoren en ocasiones como gasto evitado en un medicamento diferente del estudiado en el ensayo, bien en el medicamento utilizado en el grupo comparador o bien en una alternativa terapéutica comercializada, aunque si el medicamento estudiado está disponible en el mercado podría parecer una aproximación más real considerar el precio del mismo. Se podría pensar que sólo hay un coste evitado cuando el medicamento en investigación ya está disponible en el mercado y se está ensayando en nuevas condiciones de uso, como por ejemplo un nuevo régimen posológico u otra vía de administración. Sin embargo hay que tener en cuenta si el paciente se trataría o no con otra alternativa terapéutica y el coste de la misma sería el coste evitado, independientemente del tipo de medicamento en investigación. Por otra parte, los pacientes sin opciones terapéuticas disponibles, deberían excluirse del estudio, ya que en ese caso no se generaría ningún coste evitado.

Hay que diferenciar los ensayos en los que se estudian tratamientos para patologías agudas, en las que una vez finalizado el estudio finaliza el tratamiento, de aquellos otros en tratamientos crónicos, en los que una vez finalizado el ensayo los pacientes continúan con el mismo tratamiento, cuando tal vez podrían haberse tratado con una opción terapéutica más eficiente, pero el hecho de haber participado en un ensayo condiciona de alguna forma el que continúen con el mismo tratamiento. En la Declaración de Helsinki⁶², se recoge que los promotores,

investigadores y los gobiernos de los países participantes deben prever el acceso post-ensayo a todos los participantes que todavía necesitan una intervención que ha sido identificada como beneficiosa en el ensayo, y esta información debe proporcionarse a los pacientes durante el proceso de consentimiento informado. Según MacMahon S et al⁸⁰ el hecho de que la Declaración de Helsinki sugiera que los participantes en un ensayo clínico deberían tener la opción de continuar con el tratamiento investigado una vez finalizado el ensayo podría resultar problemático si los efectos del medicamento todavía no están bien establecidos y si el medicamento todavía no está registrado.

Debería estar perfectamente aclarado entre las partes correspondientes (promotor, investigador principal y centro) antes de poner en marcha un ensayo cómo se procederá con la continuación del tratamiento de los pacientes incluidos una vez finalizado el estudio. Hay que tener en cuenta que la inclusión de los medicamentos en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales sigue un proceso de selección y evaluación en las Comisiones de Farmacia y Terapéutica correspondientes. Por tanto, al finalizar un ensayo si el medicamento se comercializa o ya está disponible en el mercado pero no incluido en la guía farmacoterapéutica del centro, tiene que pasar igualmente el proceso de evaluación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Dicha evaluación no debe estar condicionada por el hecho de que el centro haya participado en un ensayo clínico con ese medicamento.

En algunos centros se incluye una cláusula en el contrato con el promotor sobre la aportación de los medicamentos hasta que sean evaluados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Asimismo, los investigadores deben ser conscientes de la posibilidad de que el paciente no disponga del mismo

medicamento para continuar el tratamiento una vez finalizado el ensayo hasta que se disponga de la evaluación favorable de la Comisión.

3.1. Coste evitado en ensayos clínicos de Reumatología.

Para calcular el coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos de reumatología, es necesario considerar en primer lugar qué medicamentos se dispensan en los servicios de farmacia hospitalaria con cargo al presupuesto del hospital. En España, los medicamentos clasificados como medicamentos de uso hospitalario y algunos de diagnóstico hospitalario deben ser dispensados desde los servicios de farmacia de los hospitales³⁸⁻³⁹. Entre ellos se encuentran medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica, esclerosis múltiple, infección por VIH, fármacos biológicos para el tratamiento de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica, anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática o medicamentos para patologías oncológicas, entre otros.

Patologías como la artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante son enfermedades articulares inflamatorias crónicas que requieren muchos recursos de atención sanitaria y con un gran impacto social⁸¹. Las terapias biológicas han supuesto una revolución en el tratamiento de las enfermedades reumáticas aunque su coste es muy elevado. Suponen un apartado muy importante en el gasto farmacéutico de los hospitales en pacientes externos, que ha experimentado un incremento notable en los últimos años y que se espera que siga creciendo.

Los ensayos clínicos son esenciales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos, la participación en los mismos ofrece a los pacientes la oportunidad de acceder a terapias todavía no disponibles además de contribuir al avance del conocimiento. La riqueza científica que generan los ensayos clínicos es una obviedad que está fuera de toda duda para los agentes implicados en la investigación biomédica, ya sea la industria farmacéutica, los gerentes sanitarios, la Administración o los propios profesionales sanitarios⁸². Mientras que los beneficios intangibles son obvios para los pacientes, los investigadores y los gestores, los beneficios tangibles de llevar a cabo ensayos clínicos no están tan ampliamente documentados³⁴. Es evidente que la aportación gratuita de los medicamentos en investigación ahorra costes al sistema sanitario público y tiene un impacto en el gasto farmacéutico, aspecto que ha sido evaluado en mayor medida en el campo de los tratamientos antineoplásicos. Un paciente que iba a ser tratado con un medicamento de uso hospitalario o de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria, con cargo al presupuesto del hospital y se incluye en un ensayo con suministro gratuito de los fármacos por el promotor genera un coste evitado que repercute en la factura farmacéutica del centro. El coste evitado se ha definido como un gasto que se habría tenido que abonar si el paciente no hubiese participado en un ensayo clínico con aportación gratuita de los medicamentos³⁵⁻³⁷.

En el período de estudio 2001-2012, el servicio de reumatología realizó 95 ensayos clínicos, de los cuales fue posible realizar la valoración económica desde la perspectiva del gasto farmacéutico hospitalario en 44 (46,3%), todos ellos de tipo comercial financiados por la industria farmacéutica. En 37 se hizo el cálculo del coste evitado con el coste actual del medicamento, y en los 7 restantes no fue

posible hacer la valoración económica directa con el precio actual del medicamento en investigación al no estar comercializado (1 ensayo en espondilitis anquilosante y 6 en artritis reumatoide). En estos 7 ensayos, se calcularon los costes evitados en base al coste de las alternativas terapéuticas disponibles en el hospital. En el estudio en espondilitis anquilosante, la alternativa utilizada fue adalimumab. Respecto a los 6 estudios en artritis reumatoide, en 1/6 que investigaba un medicamento biológico antiCD20, se hizo la valoración económica calculando el coste de otro antiCD20, rituximab, a las dosis autorizadas para la misma patología. En 4/6 se valoró el coste económico en adalimumab y en los 2/6 restantes se calculó en base a la utilización de etanercept, que serían la alternativas que se hubiesen utilizado según el protocolo de tratamiento con medicamentos biológicos para la artritis reumatoide aprobado por la Comisión Autonómica Central de Farmacia y Terapéutica del Servicio Gallego de Salud⁸³ y considerando los criterios de inclusión de dichos estudios. De forma similar a lo realizado en el estudio de LaFleur J et al³⁶ se consideraron los costes de las alternativas terapéuticas en el caso de que la valoración no se pudiese hacer de forma directa.

En los casos en los que no se pudo realizar la valoración del coste evitado de forma directa y se utilizaron otras alternativas terapéuticas, es posible que ese coste real esté infraestimado, ya que las alternativas seleccionadas son las más coste-efectivas. Tal como describen otros autores, esto ocurre especialmente cuando los medicamentos investigados pertenecen a nuevos grupos terapéuticos⁴¹.

Entre los 51 ensayos excluidos de nuestro estudio, 25 correspondían a medicamentos que no repercutirían sobre el gasto hospitalario. En los casos en

los que el coste de los medicamentos en investigación no repercute directamente en el gasto hospitalario, aunque sí en el gasto del sistema sanitario, sería interesante realizar el cálculo del coste evitado desde la perspectiva del sistema sanitario e incluso desde la de los pacientes, en base a la aportación asumida por los mismos.

En el período estudiado se ha estimado un coste total evitado de 2.813.589€, del que 2.780.877€ (98,83%) corresponden a terapias biológicas, en las que están implicados 222 pacientes, con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y artritis reumatoide juvenil. El coste medio evitado por paciente fue 12.679±14.917€ en un rango muy amplio de 226 a 75.502€. Las tres patologías que han generado un mayor coste evitado global fueron la artritis reumatoide (1.971.308€), artritis psoriásica (236.414€) y espondilitis anquilosante (230.768€). En artritis reumatoide estuvo relacionado con el mayor número de ensayos en esta patología (30) y el mayor número de pacientes incluidos (160), suponiendo un coste medio evitado por paciente de 11.895€ y por ensayo de 65.710€. En la tabla 67 se recoge el gasto farmacéutico medio anual de un paciente con artritis reumatoide tratado en primera línea de tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa, utilizando el precio de venta laboratorio 2015. Al comparar el coste medio evitado generado por los ensayos en artritis reumatoide se observa que el mismo corresponde aproximadamente al gasto anual de un paciente.

Tabla 67. Coste anual por paciente de fármacos anti-TNF α en artritis reumatoide.

Fármacos anti-TNF α	Dosis	Coste anual/paciente
Adalimumab	40 mg / 2 semanas ⁸⁴	12.072€
Certolizumab	400 mg semanales 0, 2 y 4	1er año:14.790€
	Posteriormente 200 mg/2 semanas ⁸⁵	Siguientes:11.832€
Etanercept	50 mg / semanales ⁸⁶	11.820€
Golimumab	50 mg / mes ⁸⁷	13.944€
Infliximab	3 mg/Kg semanas 0, 2 y 6	*1er año:8.928€
	Posteriormente c/ 8 semanas ⁸⁸	*Siguientes:7.812€

Fuente: elaboración propia a partir de fichas técnicas y precios de venta laboratorio 2015.

*Calculado para un paciente de 70 Kg.

La artritis psoriásica, implicada en 2 ensayos con 11 pacientes, representó un coste medio evitado por paciente de 22.095€ y por ensayo de 118.207€. En espondilitis anquilosante, 5 ensayos con 33 pacientes, tuvieron un coste medio evitado por ensayo de 46.154€ y por paciente de 8.638€. Las dos patologías que implicaron menores costes evitados fueron artrosis de rodilla y osteoporosis inducida por corticoides, a pesar de incluir 75 pacientes, debido a los costes más bajos de los medicamentos implicados.

Los medicamentos que han tenido mayor impacto en el coste evitado han sido abatacept (34,5%), tocilizumab (21,1%), adalimumab (14,2%) y etanercept (10,0%), agrupando entre los cuatro casi el 80% del coste evitado. Abatacept ha estado implicado en 5 ensayos (21 pacientes), con una duración media de 4,6 años, incluyendo la fase de extensión, y que han finalizado en el período de estudio. Tocilizumab se utilizó en 8 ensayos, 4 de los cuales todavía continuaban activos en diciembre de 2012; los 4 que habían finalizado incluyeron a 34 pacientes y tuvieron una duración media de 2,25 años. Por tanto, si se consideran los ensayos con tocilizumab el coste evitado de los mismos sería superior al calculado puesto que 4 continuaban abiertos en diciembre de 2012.

Adalimumab ha estado implicado en 5 ensayos (31 pacientes) y se ha utilizado como alternativa para calcular los costes en 4 ensayos (18 pacientes). 5 de estos ensayos no habían concluido al final del período de estudio por lo que el ahorro real en adalimumab generado por estos ensayos sería superior. En cuanto a etanercept, 4 de los 6 ensayos tampoco habían finalizado en diciembre de 2012.

Los ensayos clínicos que supusieron un mayor coste medio evitado por estudio son los iniciados en los años 2003 (259.985€) y 2004 (151.004€) debido a la duración de los mismos. En el caso de los 2 ensayos con comienzo en 2003, con una duración media de 5,5 años, se incluyeron 10 pacientes en total. En el único ensayo iniciado en 2004, aunque sólo se incluyeron 2 pacientes, el coste evitado fue muy elevado debido a la duración del estudio (7 años). Los 3 ensayos iniciados en 2003 y 2004, fueron ensayos clínicos con una fase de extensión durante la cual el promotor aportó gratuitamente los medicamentos.

Teniendo en cuenta que 19 de los 44 ensayos estudiados no habían finalizado en diciembre de 2012, el coste evitado calculado supone al menos el límite inferior del coste evitado generado por esos ensayos. En los 19 ensayos se investigaban agentes biológicos en artritis reumatoide (15), espondiloartritis axial (3) y espondilitis anquilosante (1).

Durante el período 2001-2012, el gasto real en nuestro hospital en terapias biológicas en reumatología ascendió a 19.875.860€, por tanto el coste evitado en medicamentos biológicos (2.780.877€) supondría un impacto del 13,99%. El gasto hospitalario en terapias biológicas ha experimentado un crecimiento importante en los últimos años, derivado de la comercialización de nuevos medicamentos y también de las recomendaciones actuales de tratar a pacientes con artritis

reumatoide de menos de un año de evolución en quienes se sospeche una evolución especialmente grave⁸⁹. El informe realizado por el Consello de Contas de Galicia sobre el gasto farmacéutico del Sergas en 2008 recoge el crecimiento en el gasto en terapias biológicas en artritis reumatoide en el período 2004-2008 así como el incremento en el número de pacientes tratados tanto en el CHUAC como en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela⁹⁰.

McDonagh MS et al³⁷ describen los costes y ahorros obtenidos en dos años fiscales en dos instituciones en Estados Unidos que llevan a cabo ensayos clínicos. De 255 ensayos clínicos desarrollados, pudieron calcular el coste evitado en 72 (31%), obteniendo un resultado de 2.881.113\$ evitados, de los cuales 1.200.000\$ correspondían a ensayos en oncología y 1.000.000\$ a ensayos en infección por VIH. De forma similar a lo realizado por McDonagh MS en nuestro estudio se han excluido los ensayos con medicamentos para los que no existía una alternativa comercializada que permitiese realizar la valoración económica indirecta. A diferencia del estudio McDonagh MS en el que sólo consideraron el coste de las dosis de medicamento activo y no de las dosis de placebo, y tal como describe LaFleur³⁶, en nuestro estudio se han contabilizado ambas, en base a que si el paciente no estuviese incluido en el ensayo, se trataría con tratamiento activo y recibiría las dosis programadas.

En el estudio de Corvaisier S et al³⁵ evaluaron el coste evitado en medicamentos en ensayo clínico como consecuencia de su aportación gratuita por los promotores. De los 109 ensayos clínicos realizados incluyeron 46 (280 pacientes) con medicamentos para los que existía una alternativa comercializada, con un coste total evitado que osciló entre 585.492 y 603.674€ durante el año

2000. Los ensayos clínicos asociados a un mayor coste evitado fueron los correspondientes a esclerosis múltiple y déficit de hormona de crecimiento.

En ensayos clínicos de oncología, Bredin et al³⁴ analizaron los ensayos clínicos realizados entre 1992 y 2007, evaluando el coste evitado en 37 ensayos clínicos desarrollados entre los años 2001-2006 en un centro de Canadá, con 250 pacientes participantes, determinando el ahorro para el servicio de farmacia y para el sistema de salud. El coste medio real evitado por paciente osciló entre 11,74\$ y 249.731,70\$. En este estudio también calcularon el coste medio evitado potencial por paciente, 14,14\$-286.650,70\$, que corresponde a lo que se evitaría si cada paciente permaneciese en el estudio durante la duración especificada en el protocolo. En nuestro estudio se ha determinado el coste evitado real en base a las dosis que fueron dispensadas a cada paciente.

Uecke O et al⁴⁰ cuantificaron el coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos y analizaron las percepciones de los investigadores y gestores del hospital respecto a los ensayos clínicos. Analizaron 88 estudios de oncología, que implicaban a 29 investigadores en 11 hospitales en Alemania, entre 2002 y 2005. Describen un coste evitado potencial de 5,1 millones de euros frente a un coste evitado real de 1,5 millones de euros y ponen de manifiesto diferencias en las percepciones entre los investigadores y los gestores en diferentes aspectos relacionados con los ensayos clínicos. El coste evitado potencial fue calculado teniendo en cuenta los pacientes pactados en cada ensayo y el coste real se calculó en base al número real de pacientes incluidos, igual que en este estudio.

Otros autores evaluaron el impacto económico de la gestión de los ensayos clínicos, durante 1999, en un hospital francés valorando los ingresos generados

para el servicio de farmacia en concepto de tasas en los ensayos clínicos comerciales (pago por inicio del estudio, tasa por dispensación, tasa por dosificación), el coste evitado en medicamentos aportados gratuitamente por los promotores y los recursos hospitalarios consumidos, como los gastos derivados del salario del personal implicado en la unidad de ensayos clínicos y los gastos derivados del funcionamiento de la misma. El coste evitado que obtuvieron en 1999 fue 364.915€ mayoritariamente derivado de los ensayos clínicos en hepatitis C crónica. Concluyen que se trata de una actividad rentable desde el punto de vista económico y científico, obteniendo un beneficio neto de 306.308 euros, que supone el 2,6% del presupuesto en medicamentos de esa institución¹¹. Nuestros datos no son comparables teniendo en cuenta que están centrados únicamente en estudios de reumatología. No se han encontrado estudios similares en la bibliografía, en los que se evaluaran sólo ensayos clínicos de reumatología, que permitan comparar los resultados obtenidos. En el estudio de LaFleur J³⁶ de los 139 ensayos estudiados 2 eran en artritis reumatoide, sin describir los medicamentos en investigación. Muestran 22 dispensaciones de medicamentos y un coste medio evitado por año de 1.583 ± 2.215 \$ y un coste medio evitado por dispensación de 288 ± 274 \$, lo que lleva a suponer que estos estudios no eran con fármacos biológicos.

En resumen, en el CHUAC, 44 ensayos clínicos, en los que se han incluido 297 pacientes, han permitido evitar un gasto de 2.813.589€ como consecuencia de los medicamentos aportados gratuitamente por los promotores. Esta cifra sería el límite inferior del ahorro generado por esos ensayos clínicos considerando que 19 de ellos todavía no habían finalizado en diciembre de 2012.

3.2. Coste evitado en ensayos clínicos con factores de la coagulación en coagulopatías congénitas.

Las coagulopatías congénitas son enfermedades caracterizadas por el déficit total o parcial de una proteína de la coagulación. Dependiendo de cuál sea el factor deficitario se produce un trastorno específico: hemofilia A si se trata del factor VIII, hemofilia B si es el factor IX o enfermedad de von Willebrand si es el factor von Willebrand. La hemofilia A afecta a 1 de cada 5.000-10.000 varones y la hemofilia B a 1 de cada 30.000⁹¹.

El tratamiento sustitutivo con factores de coagulación conlleva un elevado coste económico, y sitúa a este grupo terapéutico entre los principales grupos de gasto farmacéutico hospitalario. Los factores de coagulación son medicamentos de uso hospitalario por lo que tanto para su utilización hospitalaria como en el medio ambulatorio, deben ser dispensados en los servicios de farmacia.

De los 11 ensayos estudiados, en 4 se han realizado los cálculos de costes evitados en base al precio del mismo hemofactor utilizado en el ensayo, en 3 en base al utilizado por el paciente antes de participar en el estudio, en 3 al mismo hemofactor sin pegilar y en 1 se utilizó la especialidad farmacéutica disponible en España (eptacog alfa activado) con el mismo hemofactor.

En los 2 ensayos de hemofilia B se estudiaba la proteína de fusión del factor IX y el cálculo del coste se realizó en base a factor IX asumiendo que las dosis serían las mismas en ambos casos, aunque la proteína de fusión del factor IX al disminuir el aclaramiento de éste requiere una administración menos frecuente⁹². En los ensayos en hemofilia A en los que se estudiaba el factor VIII

pegilado, que tiene una semivida de eliminación mayor que el factor VIII y por tanto requiere una administración menos frecuente⁹², también se hizo el cálculo de las dosis de factor VIII pegilado administradas al paciente y se valoró como factor VIII recombinante sin pegilar comercializado por el mismo laboratorio farmacéutico promotor del ensayo clínico. Por tanto, valorar estos factores como equivalentes implica que el coste evitado calculado sea inferior al real, representando el límite inferior del ahorro de estos ensayos.

En el período de estudio, 11 ensayos clínicos que incluyeron 19 pacientes permitieron ahorrar 2.689.494€, de los que el 91,01% correspondió a hemofilia A y el resto a hemofilia B. El coste evitado en el ensayo en hemofilia A o B con desarrollo de inhibidores que utilizaba factor VII se unió a los costes en hemofilia A por ser éste el diagnóstico del paciente.

En la tabla 68 se recoge el gasto en factor VII, VIII y IX en el CHUAC en el período 2009-2014, suponiendo un gasto total en estos tres hemofactores de 14.292.954€. por lo que los 11 ensayos clínicos estudiados representaron un impacto del 18,82% sobre el gasto total. Es necesario aclarar que el consumo de factor VII en el hospital expresado en la tabla 68 se refiere solamente al utilizado en coagulopatías congénitas, para que puedan compararse los datos con los ensayos clínicos estudiados, ya que una indicación para la que se utiliza con relativa frecuencia factor VII es hemorragia grave en paciente no hemofílico, indicación no aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios aunque documentada en la bibliografía y utilizada en la práctica clínica.

Tabla 68. Gasto farmacéutico en factor VII, VIII y IX en el CHUAC en 2009-2014.

GASTO FARMACÉUTICO – CHUAC 2009-2014						
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Factor IX	156.217	63.276	229.396	48.469	30.556	76.046
Factor VIII	2.681.441	2.572.165	2.249.506	1.649.867	2.129.118	1.786.442
Factor VII	116.060	176.015	143.407	1.645	43.838	139.491
<i>Total</i>	<i>2.953.718</i>	<i>2.811.456</i>	<i>2.622.309</i>	<i>1.699.980</i>	<i>2.203.512</i>	<i>2.001.979</i>

Fuente: Datos farmacoeconómicos del Servicio de Farmacia del CHUAC.

Por otra parte, de los 11 ensayos estudiados sólo 5 finalizaron durante el período de estudio (2009-2014) y 6 continuaban activos en diciembre de 2014 por lo que esta es otra razón para que el coste evitado calculado represente el límite inferior del ahorro generado por estos 11 ensayos.

El mayor coste evitado por paciente (532.166€) se generó en el ensayo clínico en hemofilia A o B con desarrollo de inhibidores en el que participó un único paciente durante 7 meses. El desarrollo de anticuerpos frente al factor VIII o IX constituye en la actualidad la complicación más grave e importante del tratamiento sustitutivo con concentrados de factores de la coagulación⁹³. El desarrollo de anticuerpos inhibidores no sólo condiciona una disminución de la calidad de vida de los pacientes sino que debido al elevado coste que supone también tiene importantes consecuencias socioeconómicas⁹⁴.

El gasto farmacéutico medio anual, en factores de la coagulación, de un paciente hemofílico en el Complejo Hospitalario Universitario a Coruña en 2014 fue 76.999,19€. El coste medio evitado por paciente en estos 11 ensayos fue 147.930€, que supone aproximadamente lo que gastaría un paciente en 2 años. No se han encontrado datos en la bibliografía con los que comparar estos resultados.

La mayoría de los estudios de costes evitados en medicamentos en ensayos clínicos se centran en pacientes oncológicos y en los estudios que analizan estos costes en los ensayos clínicos desarrollados en determinadas instituciones sin centrarse en un área médica determinada^{11,35-37,41} no se han encontrado referencias de ensayos en coagulopatias congénitas. En el estudio de Shen LJ et al⁴¹ describen 6 ensayos, de 145 estudiados, con agentes hematológicos que supusieron un coste evitado de 306.400\$, con un coste medio evitado por ensayo de 38.300\$ y 4.200\$ evitados por paciente, pero no describen cuáles fueron los medicamentos implicados.

En resumen, en el CHUAC, 11 ensayos clínicos, en los que se han incluido 19 pacientes, han permitido evitar un gasto de 2.689.494€ como consecuencia de los factores de la coagulación aportados gratuitamente por los promotores. Esta cifra sería el límite inferior del ahorro generado por esos ensayos clínicos considerando que 6 de ellos todavía no habían finalizado en diciembre de 2014.

3.3. Coste evitado en ensayos clínicos en cáncer de próstata realizados por el Servicio de Urología del CHUAC.

El cáncer de próstata es una de las patologías oncológicas más frecuentes, siendo a nivel mundial la segunda neoplasia más frecuente en hombres, representando el 12% de los cánceres de nuevo diagnóstico en Europa⁹⁵ y estimándose una incidencia en el año 2012 de 27.853 casos diagnosticados en España⁹⁶. La tendencia actual en el cáncer de próstata es hacia el aumento de su incidencia y al descenso de la mortalidad, pero a pesar de ello se trata de la segunda neoplasia en mortalidad después del carcinoma broncopulmonar⁹⁷.

El impacto derivado de la atención del cáncer supone una importante carga económica, tanto en su prevención como en su manejo⁹⁸. Sólo en Estados Unidos supuso aproximadamente 125 billones de dólares en 2010⁹⁹.

Wilson LS¹⁰⁰ en 2007 encontró un coste total promedio para 5 años de tratamiento de cáncer de próstata de 42.570 dólares, variando desde los 5.843 dólares anuales para pacientes en vigilancia activa a 12.590 dólares para pacientes tratados con terapia de deprivación androgénica. Los pacientes sometidos a terapia de deprivación androgénica pueden repercutir significativamente desde el punto de vista económico sobre el sistema de salud, de una forma casi dos veces superior a aquellos que no reciben este tipo de tratamiento, por una parte por los propios medicamentos y por otra por las posibles complicaciones óseas, que necesitarán otras medidas terapéuticas con un coste añadido¹⁰¹.

El coste evitado total de 696.002€, derivado de 5 ensayos clínicos en los que participaron 136 pacientes, parece una cifra modesta si se considera que se

alcanzó a lo largo de 18 años, pero valorando el ahorro medio evitado por paciente, $5.001 \pm 4.878 \text{€}$, no es una cifra despreciable teniendo en cuenta el contexto económico actual de restricciones presupuestarias. Como se puede observar en la tabla 61 existe un rango muy amplio tanto en el coste medio evitado por paciente como en el coste medio evitado por ensayo por lo que quizá los resultados medios de estas variables no sean realistas.

Todos los medicamentos investigados en los ensayos incluidos en este estudio están comercializados en España, financiados por el sistema sanitario público, son de dispensación con receta médica en oficina de farmacia y de aportación reducida para los pacientes, excepto el ácido zoledrónico que es de uso hospitalario y el denosumab 120 mg vial que es de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria. Por tanto, los costes que asumiría el sistema sanitario público, en el caso de pacientes no incluidos en ensayos clínicos, serían: para ácido zoledrónico y denosumab el precio de venta laboratorio y para los demás el precio venta al público menos la aportación del paciente. En 2015 para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia el paciente asume un coste en función de sus ingresos anuales y de su situación como pensionista o trabajador activo. En el caso de los medicamentos de aportación reducida, el paciente tendría que abonar el 10% del precio del medicamento hasta un máximo de 4,24€ por envase dispensado, este límite máximo es fijado anualmente por el Sistema Nacional de Salud. En este estudio no se han tenido en cuenta las aportaciones de los pacientes, por lo que el coste evitado real para el sistema sanitario sería ligeramente inferior al calculado.

Se han publicado estudios que analizan los costes de ensayos clínicos, algunos en comparación con los costes de los cuidados estándar⁴³⁻⁴⁹. Existen

datos que señalan que el coste de incluir a un paciente en un ensayo (considerando todos los costes: pruebas diagnósticas, consultas médicas, etc.) es superior al del tratamiento estándar, sin embargo en el caso de los ensayos clínicos comerciales, financiados por compañías farmacéuticas, los costes derivados del estudio son asumidos por el promotor.

En el estudio de Grossi F et al⁴² cuantificaron los costes evitados en antineoplásicos utilizados en cáncer de pulmón microcítico, no microcítico y mesotelioma pleural maligno. La participación de 44 pacientes en ensayos clínicos con aportación gratuita de los medicamentos supuso un ahorro del 30% (243.154€) del coste total de los antineoplásicos utilizados en estas patologías para el sistema público de salud italiano. Diferentes autores describen también ahorros derivados del suministro gratuito de los fármacos por los promotores de los ensayos clínicos^{35,37,41,47,50,54,55}.

McDonagh MS³⁷ muestra un coste evitado de 2.881.113\$ en 2 años en 72 ensayos clínicos considerando sólo las dosis de medicamento activo no las de placebo, a diferencia del presente estudio en el que se han valorado ambos costes como tratamiento activo (medicación experimental y placebo). 2 de los 5 ensayos incluidos eran doble ciego, y se han contabilizado todas las dosis dispensadas (medicación activa y placebo), al igual que en el estudio realizado por LaFleur J³⁶. Esto se realizó así en base a que si el paciente no estuviese incluido en el ensayo sería tratado con medicación activa, cuyo coste sería asumido por el sistema sanitario.

El coste medio real evitado por paciente, en el estudio de Bredin C³⁴ osciló entre 11,74-249.731,70\$ mientras que el mismo coste potencial varió entre 14,14-

286.650,70\$, mostrando también un rango muy amplio. El coste potencial corresponde a lo que se evitaría si cada paciente permaneciese en el estudio la duración especificada en el protocolo. En nuestro estudio hemos considerado las dispensaciones reales de medicamentos mientras los pacientes estuvieron incluidos en los ensayos clínicos.

Otro estudio también muestra diferencias entre el coste evitado potencial y el real, manifestando diferencias en las percepciones entre investigadores y gestores en diferentes aspectos relacionados con los ensayos clínicos⁴⁰. Estos autores calcularon el coste evitado potencial según los pacientes pactados en cada ensayo y el real en base al número de pacientes incluidos.

En resumen, 5 ensayos clínicos en cáncer de próstata realizados por el servicio de urología del CHUAC, en los que participaron 136 pacientes, han permitido evitar un gasto al sistema sanitario de 696.002€ como consecuencia de los medicamentos aportados gratuitamente por los promotores.

El coste evitado en medicamentos en investigación es un beneficio tangible de los ensayos clínicos, cuya realización supone una fuente de ingresos para el hospital, no sólo por los generados directamente por cada ensayo, sino por los costes evitados en medicamentos. Los resultados obtenidos en cuanto a costes evitados no intentan persuadir a los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos, que como es bien sabido aportan otras ventajas tanto para pacientes, investigadores, centros y comunidad científica en general, sino proporcionar un conocimiento más amplio de los aspectos económicos relacionados con los mismos. Hay que tener en cuenta que esta es una visión parcial, ya que en ocasiones, pacientes que inician el tratamiento en un ensayo

clínico, una vez finalizado éste, continúan con el mismo tratamiento comercial cuando tal vez podrían tratarse con otra opción terapéutica más eficiente. En este sentido, Santolaya R y García FJ⁵⁷ valoraron el tratamiento antirretroviral en 61 pacientes incluidos en ensayos clínicos, antes y después de su inclusión, y concluyeron que la participación en ensayos clínicos o en estudios de acceso expandido, generaba un coste adicional una vez finalizado el estudio, ya que el coste del tratamiento al finalizar el estudio era superior al del tratamiento que el paciente recibía previamente.

La valoración del coste evitado en medicamentos en investigación se limita a un aspecto económico de los ensayos clínicos fácilmente cuantificable, y aunque parece una obviedad debido a la obligación legal del promotor de suministrar los fármacos gratuitamente, no está muy documentado en nuestro ámbito y necesita ser cuantificado para conocer la rentabilidad real de la realización de ensayos clínicos, especialmente en patologías de elevado impacto en el gasto farmacéutico.

6.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

a) **Sesgos de selección:** vienen derivados de los criterios de inclusión/exclusión y de los ensayos clínicos realizados en el ámbito a estudiar. En el diseño del estudio se han incluido todos los ensayos clínicos con medicamentos iniciados en el período de estudio. No se ha podido ver la consistencia de los datos y la validez externa debido a la falta de estudios en la bibliografía sobre los ensayos clínicos en relación a las características generales estudiadas en un ámbito similar y a la complejidad desde la perspectiva del servicio de farmacia hospitalaria. En relación al estudio del coste evitado, se han seleccionado tres grupos de ensayos clínicos: los realizados por el servicio de reumatología, ensayos en coagulopatías congénitas y ensayos en cáncer de próstata realizados por el servicio de urología.

b) **Sesgos de información:** vienen derivados de las fuentes de información y de los instrumentos de medida. Se buscó la información en la base de datos de ensayos clínicos del servicio de farmacia y en los archivos de los ensayos clínicos. Se han estudiado sólo los ensayos clínicos con medicamentos.

En el análisis de las características generales de los ensayos clínicos realizados en el CHUAC no se han analizado algunos aspectos que podrían haberse comparado con datos disponibles en la AEMPS referidos a los ensayos clínicos autorizados en España en el mismo período: en el apartado de edad de la población incluida sólo se analizaron los adultos y los niños y no el grupo de ancianos, no se valoró el género de la población incluida en los ensayos estudiados, ni se tuvo en cuenta el tipo de medicamento en cuanto a si se trataba de un producto en investigación clínica o un fármaco ya comercializado para una nueva indicación o en nuevas condiciones de uso.

En la evaluación de la complejidad, la asignación de puntuaciones se realizó en base a una escala con criterios y puntuaciones predefinidas consensuadas entre cuatro farmacéuticos implicados en los ensayos clínicos. La escala utilizada tiene una consistencia interna aceptable (alfa de Cronbach = 0,738).

En la cuantificación del coste evitado en medicamentos en investigación se han valorado los costes directos de los medicamentos.

Se ha calculado un coste evitado global sin actualizar el valor del dinero según la variación sufrida en el precio de los medicamentos a lo largo de los años del período estudiado o aplicando el índice de precios de consumo (IPC), que no sería el índice más adecuado teniendo en cuenta el peso que tienen los productos farmacéuticos en su valor.

La estimación del coste evitado se ha hecho teniendo en cuenta las dosis reales recibidas por los pacientes, determinando por tanto un coste real y no potencial como en algunos estudios publicados.

En los ensayos en coagulopatías congénitas se han calculado los costes de los ensayos que utilizaban proteína de fusión del factor IX y factor VIII pegilado como si las dosis fuesen equivalentes a las de factor IX y factor VIII, cuando la frecuencia de administración de los primeros es menor, por tanto los costes evitados que se han calculado marcan el límite inferior del coste evitado 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. El paciente asumiría una pequeña parte del coste en

función de su situación como activo o pensionista y de la aportación a realizar en cada medicamento.

Los costes evitados en medicamentos en investigación, aunque deben ser cuantificados y conocidos, constituyen un aspecto limitado dentro de los aspectos económicos que deberían evaluarse en relación con el desarrollo de los ensayos clínicos. Para una evaluación económica completa con un mayor impacto y rigor científico sería necesario el abordaje de todos los costes implicados, tales como costes derivados de pruebas diagnósticas, de imagen, de laboratorio, coste de las consultas médicas, de enfermería y de medicamentos investigados, y también de los mismos costes cuando el paciente es tratado según los cuidados estándar, aunque el objetivo de este trabajo se centra exclusivamente en la valoración del coste de los medicamentos.

- c) **Errores de precisión y seguridad:** se estimaron por medio de la justificación del tamaño muestral para cada uno de los objetivos propuestos.

6.5. APORTACIONES DEL ESTUDIO.

- Este estudio ha permitido conocer y analizar las características generales de los ensayos clínicos realizados en nuestro ámbito y su distribución en función de los servicios clínicos implicados, patologías, investigadores y tipo de promotor.
- Desarrollar un método para la medir la complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia y determinar su consistencia interna.
- Cuantificar el coste evitado en medicamentos en investigación ha permitido conocer su impacto sobre el gasto farmacéutico.

6.6. POSIBLES LÍNEAS FUTURAS.

- Conocer la evolución de los ensayos clínicos con medicamentos desarrollados en el CHUAC en cuanto a su finalización, publicación, contribución al factor de impacto del INIBIC y si su realización ha contribuido a cambiar la práctica clínica.
- Estudiar la tasa de reclutamiento real de pacientes, compararla con los pacientes pactados en el contrato del estudio y analizar las discrepancias para identificar áreas de mejora en la realización de ensayos clínicos.
- Estudiar los ensayos clínicos con productos sanitarios desarrollados en el CHUAC.
- Realizar estudios económicos para evaluar los costes globales de la realización de ensayos en nuestro ámbito y no sólo los derivados de los costes de los medicamentos en investigación.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La realización de ensayos clínicos con medicamentos en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña muestra una tendencia creciente en el período 2008-2014.
- La mayoría de los ensayos clínicos son estudios en fase III, doble ciego, aleatorizados, multicéntricos internacionales y de tipo comercial promovidos por compañías farmacéuticas.
- Oncología y reumatología agrupan más de la mitad de los ensayos clínicos.
- Los ensayos clínicos son realizados por un grupo reducido de investigadores principales, que concentran un número elevado de ensayos.
- Las cinco patologías más estudiadas son artritis reumatoide, cáncer de mama, diabetes mellitus tipo 2, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer colorrectal.
- Los ensayos clínicos no comerciales son realizados mayoritariamente por el servicio de oncología.
- Se han encontrado diferencias significativas en las características generales de los ensayos clínicos comerciales frente a los no comerciales en cuanto a la distribución por fase, enmascaramiento, aleatorización y ámbito. En los comerciales predominan los ensayos fase III, doble ciego y multicéntricos internacionales, mientras que en los no comerciales predominan los de fase II, abiertos y multicéntricos nacionales.
- La escala desarrollada para la valoración de la complejidad de los ensayos clínicos, desde la perspectiva del servicio de farmacia, muestra consistencia interna.

- Aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos con medicamentos desarrollados en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña se sitúan en un nivel de complejidad media.
- Los ítems más influyentes en la medida de la complejidad son la dosificación en el servicio de farmacia y el número de profesionales implicados.
- Los ensayos clínicos con complejidad alta se concentran en reumatología y oncología.
- La patología con ensayos clínicos de mayor complejidad en el período estudiado es el cáncer colorrectal.
- Se observa una disminución de la complejidad a medida que avanza la fase de desarrollo de los ensayos clínicos.
- No se han encontrado diferencias en el nivel de complejidad global entre los dos períodos evaluados 2008-2010 y 2011-2013.
- La inclusión de pacientes en los ensayos clínicos analizados, promovidos por la industria farmacéutica, resulta ventajosa en términos de gasto farmacéutico para el hospital y para el sistema nacional de salud como consecuencia de la aportación gratuita de los medicamentos en investigación.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales. Boletín Oficial del Estado, nº 108, (06/05/1978).
2. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 114, (13/05/1993).
3. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Boletín Oficial del Estado, nº 306, (22/12/1990).
4. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, nº 33, (07/02/2004).
5. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. DO L 121, de 1 de mayo de 2001.
6. Reglamento (UE) Nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea, nº 158 (27/05/2014).
7. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 178, (27/07/2006).
8. Decreto 32/1996, de 25 de enero, por el que se regula la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Autónoma de Galicia. Diario Oficial de Galicia, nº 26, 6 de febrero de 1996.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Madrid; 1997. [consultado 2 de julio de

-
- 2015]. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf
10. Ley 5/1999, de 21 de mayo, de Ordenación Farmacéutica de Galicia. Diario Oficial de Galicia, nº 99, (26/05/1999).
 11. Marion AC, Petiteau F, Ettienne R. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *J Pharmacie Clinique* 2001; 20(4):247-51.
 12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines for the use of drugs in clinical research. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:369-76.
 13. Gómez B, Placeres M, López Y, Domínguez P. Certificación de los procesos de gestión de muestras en investigación clínica en un servicio de farmacia hospitalario según normativa UNE-ISO-9001:2000. *Med Clin* 2009;133:479-85.
 14. Gómez B. Ensayos clínicos y farmacia de hospital. Barcelona: Mayo; 2007.
 15. Idoate A, Idoipe A. Investigación y ensayos clínicos. En: Gamundi Planas MC, coord. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª Ed. Madrid: Doyma; 2002.p.325-62.
 16. Tordera Baviera M, Poveda Andrés JL. Papel del farmacéutico de hospital en los ensayos clínicos con medicamentos. *Rev Est Clín Observ Prod Farm Comunitat Valenciana* 2011; 7:3-6.
 17. Martínez Nieto C. Gestión de muestras de investigación clínica. En: Martínez Nieto C, coord. *Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. 1ª Ed. Madrid: Master Line Prodigio; 2010.p.224-46.
 18. Serra Manetas J, Cassany Pou S. Inspecciones de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. En: Sánchez-Caro J, Abellán F, coordinadores. *Ensayos Clínicos en España. Aspectos Científicos, Bioéticos y Jurídicos*. 1ª Ed. Badalona: Ediciones Médicas; 2005.p.158-80.

-
19. Sybert CD. Are investigational drugs getting you down? One hospital's solution to the increasing number of clinical research studies. *Hosp Pharm* 2003; 38(2):140-3.
 20. Santos PM, Oliveira GG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. *Farm Hosp* 2006;30:124-9.
 21. Quevedo de Torres A, Pérez Bravo L, Fernández Fernández A. Participación del farmacéutico de hospital en la investigación clínica. *Farm Hosp* 1999;23:24-41.
 22. Pérez Peiró C, Porta Oltra B, Cholvi Llovell M, Jiménez Torres NV. Procedimientos normalizados del Servicio de Farmacia para el desarrollo de los ensayos clínicos. *Farm Hosp* 2004; 28(1):36-47.
 23. Picaza E, Agustín MJ, Varela I, Serrano N, Navarro H, Idoipe A. Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un servicio de farmacia durante los años 2002-2006. *Rev OFIL* 2007;17:15-20.
 24. Gerard C, Tall ML, Reymond EB, Laleye D, Hutasse E, Retière AC et al. Pharmaceutical involvement in academic clinical trials: Quality assessment of pharmaceutical manufacturing operations. *Ann Pharm Fr* 2015;73(3):197-214.
 25. Royal Pharmaceutical Society. National Pharmacy Clinical Trials Advisory Group. Professional Guidance on Pharmacy Services for Clinical Trials. Versión I, 2013. [Documento web]. Royal Pharmaceutical Society; London; 2013. [consultado 11/07/2015]. Disponible en: <http://www.rpharms.com/support-pdfs/professional-guidance--n-pharmacy-services-for-clinical-trials-141013.pdf>
 26. Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Ensayos Clínicos. Procedimientos de calidad en Farmacia Hospitalaria. 1ª Ed. Madrid: Astellas Pharma; 2013.
 27. Pérez-Íñigo García Malo de Molina MJ. Monitorización de ensayos clínicos. En: Martínez Nieto C, coord. Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa,

-
- metodología y aspectos prácticos. 1ª Ed. Madrid: Master Line Prodigio; 2010.p.184-202.
28. Aldea A, Tosca JF, Vera E, Tristán C. Análisis descriptivo de los hallazgos en auditorías de ensayos clínicos (2001-2007). *Med Clin*. 2010; 134(10): 462-6.
29. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castrillón E. Ensayos Clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin* 2010; 134(7): 316-22.
30. Memorias de actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultado 06/07/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/home.htm>
31. Memoria CAEI Galicia 2014. Comité Autonómico da Ética da Investigación de Galicia. [consultado 02/07/2015]. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/ceic/Memoria_2014_web_gal.pdf
32. Gómez Pérez B, Placeres Alsina M, Suñé Martín MP, Mur Mur A, Tordera Baviera M, Idoipe Tomás A et al. Análisis conjunto y evolución de las actividades farmacéuticas relacionadas con los ensayos clínicos en cinco hospitales españoles de tercer nivel. *Aten Farm* 2009;11:287-94.
33. Cubero Herranz J. Contratos. Financiación de ensayos clínicos. En: Martínez Nieto C (coord). *Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. 1ª Ed. Madrid: Master & Line Prodigio; 2010. p.166-81.
34. Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2010; 31: 524-29.
35. Corvaisier S, Ferry S, Rochefort F. Évaluation du coût médicamenteux évité lié à la gratuité du médicament pour essai clinique. *Therapie* 2003; 58(4): 353-60.
36. LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst-Pharm* 2004;61(1): 27-32.

-
37. McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health-Syst-Pharm* 2000;57(1): 40-3.
 38. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2014. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Madrid; 2014.
 39. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, que regula la autorización, registro y dispensación de los medicamentos de uso humano. *Boletín Oficial del Estado*, nº 267, (07/11/2007).
 40. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical Trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev* 2008; 33: 103-12.
 41. Shen LJ, Chou H, Huang CF, Chou GM, Chan WK, Wu FL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials* 2011;32(4):485-91.
 42. 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* 2013; 81: 236-40.
 43. Wagner JL, Alberts SR, Sloan JA, Cha S, Killian J, O'Connell MJ et al. Incremental costs of enrolling cancer patients clinical trials: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(10):847-53.
 44. Bennett CL, Stinson TJ, Vogel V, Robertson L, Leedy D, O'Brien P et al. Evaluating the financial impact of clinical trials in oncology: results from a pilot study from the Association of American Cancer Institutes/Northwestern University clinical trials cost and charges project. *J Clin Oncol* 2000;18 (15):2805-10.
 45. Fireman BH, Fehrenbacher L, Gruskin EP, Ray GT. Cost of care for patients in cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(2):136-42.

-
46. Goldman DP, Berry SH, McCabe MS, Kilgore ML, Potosky AL, Schoenbaum ML et al. Incremental treatment costs in National Cancer Institute-Sponsored clinical trials. *JAMA* 2003; 289:2970-7.
 47. Liniker E, Harrison M, Weaver JM, 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* 2013; 109(8): 2051-7.
 48. Jones B, Syme R, Eliasziw M, Eigl BJ. Incremental costs of prostate cancer trials: are clinical trials really a burden on a public payer system? *Can Urol Assoc J* 2013; 7 (3-4): E231-6.
 49. Jones B, Eliasziw M, Eigl BJ and Syme R. A Comparison of Incremental Costs of Breast Cancer Clinical Trials to Standard of Care. *J Clin Trials* 2015: 216.
 50. Kessler LA, Waterer GW, Barca R, Wunderink RG. Pharmaceutical industry research and cost savings in community-acquired pneumonia. *Am J Manag Care* 2002;8:798-800.
 51. Department of Health. Attributing the costs of health and social care Research & Development (AcoRD). [Monografía en Internet]. National Health System; London; 2012. [consultado 02/06/2015]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/351182/AcoRD_Guidance_for_publication_May_2012.pdf
 52. Jacobs VR. Making or losing money with participation in clinical trials: a decision analysis. *Onkologie* 2009; 32:411-6.
 53. Kaló Z, Antal J, Péntes M, Pozsgay C, Szepezdi Z, Nagyjánosi L. Contribution of clinical trials to gross domestic product in Hungary. *Croat Med J* 2014; 55:446-51.
 54. García-Pavía P, García Pérez D, García Rodríguez J, González-Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp* 2002;202 (2): 66-72.

-
55. Izquierdo Alonso JL, Fernández Francés J, Almonacid Sánchez C, Gutiérrez Vicente M. Variación del gasto sanitario por la participación de pacientes en ensayos clínicos. Estudio piloto en asma bronquial. *Rev Patol Respir* 2009; 12(1): 13-16.
56. Llisteri Caro JL, Vergara Martín J. La investigación como fuente de sostenibilidad del sistema sanitario en atención Primaria. *Semergen* 2013;39(1):1-2.
57. Santolaya Perrín R, García López FJ. Incremental drug treatment cost in HIV-positive patients in industry-sponsored clinical trials. *Ann Pharmacother* 2008;42:1586-91.
58. Girona Brumós L. Evaluación económica en el tratamiento con factores de la coagulación. En: Romero Garrido JA, Montero Ronsano JB, ed. *Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para farmacia hospitalaria*. Barcelona: Letramédica; 2014. p.287-303.
59. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Registro Español de estudios clínicos (REec).[consultado 08/07/2015]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/>
60. Fábrega Bosacoma C, Pozas del Río MT. Ensayos clínicos en pediatría. En: Martínez Nieto C, coord. *Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. 1ª Ed. Madrid: Master & Line Prodigio; 2010.p.328-41.
61. Reglamento (CE) 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CE) 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) 726/2004. *Diario Oficial de la Unión Europea*, nº 378 (27/12/2006).
62. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Documento Web] Ferney; Asociación Médica Mundial. 2013. [consultado 06/07/2015]. Disponible en:

[http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage])

63. Barrachina Bonet L, Sánchez Clemente MP, Trillo Mata JL. Datos estadísticos de ensayos clínicos autorizados en la Comunitat Valenciana en el ejercicio 2010 (febrero-noviembre 2010). Rev Est Clín Observ Productos Farm Comunitat Valenciana 2011; 7(II):7-11.
64. Martín Uranga A. Proyecto BEST. Jornada de Innovación en el Sector Sanitario Privado Hospital Quirón, Barcelona, 26 de marzo de 2014. [consultado 11/07/2015]. Disponible en: http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_128393.pdf
65. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Memoria 2013.[Monografía en Internet]. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña; A Coruña; 2013 [consultado 12/07/2015] Disponible en: <http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/memorias/memoria%20anual%202013.pdf>
66. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. [Documento web] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, 2014. [consultado 08/06/2015]. Disponible en: http://www.whocc.no/filearchive/publications/2015_guidelines.pdf
67. Taylor GJ, Wainwright P. Open label extensión studies: research or marketing? BMJ 2005; 331:572-4.
68. Taylor WJ, Weatherall M. What are open-label extensión studies for? J Rheumatol 2006;33:642-3.
69. Day RO, Williams KM. Open-label studies: Do they provide meaningful information on the safety of new drugs? Drug Saf 2007;30(2):93-105.
70. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Boletín Oficial del Estado, nº 144, (14/06/2014).

-
71. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. Centers for Disease Control and Prevention; Atlanta [Consultado 12/07/2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf
72. Hilari K, Byng S, Lamping DL, Smith SC. Stroke and Aphasia Quality of Life Scale-39 (SAQOL-39): evaluation of acceptability, reliability, and validity. *Stroke* 2003;34(8):1944-50.
73. Celina Oviedo H, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiat* 2005; 34(4):572-79.
74. Anexo 13. Fabricación de medicamentos en investigación. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y de uso veterinario. [Monografía en Internet] Madrid; 2010. [consultado 02/06/2015] Disponible en: http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/26_a_nexo-13.pdf
75. Arenere M, Idoipe A, Alonso V, Agustín MJ, Casajús MP, Palomo P. Evaluación de la calidad de la identificación de las muestras para investigación clínica tras la aplicación de la normativa europea. *Cienc Tecnol Pharm* 2006; 16: 131-7.
76. Crisp A. Blinding in pharmaceutical clinical trials: An overview of points to consider. *Contemp Clin Trials* 2015;43:155-63.
77. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements E9. Statistical Principles for Clinical Trials. [Documento web]. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements; Geneva, 1998. [consultado 11/07/2015] Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf
78. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO). Servicio de Farmacia Hospitalaria. Actualización

- del catálogo de productos y facturación. [Documento web] Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Madrid; 2ª Ed. 2009. [consultado 02/07/2015]. Disponible en: http://sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
79. INSALUD. Servicio de Farmacia Hospitalaria: Catálogo de Productos y Facturación [Documento web].INSALUD; Madrid 2001. [Consultado 11/07/015]. Disponible en: <http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/pdf/catalogoFarmacia.pdf>
80. MacMahon S, Perkovic V, Patel A. Industry-sponsored clinical trials in emerging markets. JAMA 2013;310(9):907-8.
81. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A et al. Spanish Rheumatology and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology 2015; 54(7):1200-9.
82. Martín G. Los ensayos clínicos: una fuente de recursos científicos y económicos para el SNS. Rev Esp Econ Salud [Revista en Internet] 2003 [citado 18 Diciembre 2014]; 2(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.economiadelasalud.com/Ediciones/25/08_enportada/08_ensayos.htm
83. Protocolo de tratamento na artrite reumatoide. Avalado pola Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica e a Sociedade Galega de Rematoloxía. Servicio Galego de Saúde. Dirección Xeral de Asistencia Sanitaria. [consultado 06/07/2015]. Disponible en: http://intranet/DOCUMENTOSAsistencia%20Sanitaria/201111/PROTOCOLO_DE_TRATAMENTO_NA_ARTRITE_REUMATOIDE_Novembro2011_201111_25_094148_5440.pdf
84. European Medicines Agency. Ficha técnica Humira®. [Documento web] European Medicines Agency. London; 2014. [consultado 06/07/2015].

- Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
85. European Medicines Agency. Ficha técnica Cimzia®. [Documento web] European Medicines Agency. London; 2014. [Consultado 6 julio 2015].
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
86. European Medicines Agency. Ficha técnica Enbrel®. [Documento web] European Medicines Agency. London; 2014. [Consultado 6 julio 2015].
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
87. European Medicines Agency. Ficha técnica Simponi®. [Documento web] European Medicines Agency. London; 2014. [Consultado 6 julio 2015].
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
88. European Medicines Agency. Ficha técnica Remicade®. [Documento web] European Medicines Agency. London; 2014. [Consultado 6 julio 2015].
Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
89. Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. Reumatol Clin 2010;6(1):23-36.
90. Consello de Contas de Galicia. Informe de fiscalización do gasto farmacéutico do Sergas, exercicio 2008. [Documento web]. Consello de Contas de Galicia.

[Consultado 22 julio 2015] Disponible en:
http://www.consellodecontas.es/sites/consello_de_contas/files/contents/documents/2008/Gasto_farmaceutico_SERGAS_2008_G.pdf

91. Álvarez Román MT. Alteraciones de la hemostasia: diagnóstico de las coagulopatías congénitas. En: Romero Garrido JA, Montoro Ronsano JB, ed. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación. Manual para Farmacia Hospitalaria. 1ª Ed. Barcelona: Letramédica; 2014. p.27-48.
92. Domínguez-Gil Hurlé A, García Sánchez MJ. Avances en el desarrollo farmacéutico de nuevos factores de la coagulación. En: Romero Garrido JA, Montoro Ronsano JB, ed. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación. Manual para Farmacia Hospitalaria. 1ª Ed. Barcelona: Letramédica; 2014. p.363-87.
93. Jiménez Yuste V. Paciente con hemofilia e inhibidor. En: Romero Garrido JA, Montoro Ronsano JB, editores. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación. Manual para Farmacia Hospitalaria. 1ª Ed. Barcelona: Letramédica; 2014. p.307-28.
94. Goudemand J. Hemophilia. Treatment of patients with inhibitors: cost issues. *Haemophilia* 1999;5(6):397-401.
95. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6):1374-403.
96. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H; 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int* 2012; 110(11):E701-6.
97. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):9-29.

-
98. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(12):1165-74.
 99. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(2):117-28.
 100. Wilson LS, Tesoro R, Elkin EP, Sadetsky N, Broering JM, Latini DM et al. Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. *Cancer* 2007; 109(3):518-27.
 101. Krupski TL, Foley KA, Baser O, Long S, Macarios D, Litwin MS. Health care cost associated with prostate cancer, androgen deprivation therapy and bone complications. *J Urol* 2007; 178(4):1423-8.

9. COMUNICACIONES/PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO

9. COMUNICACIONES/PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO

9.1. Publicaciones (Anexo B):

- Complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva del servicio de farmacia.

Calvin Lamas M, Rabuñal Alvarez MT, Busto Fernández F, Fernández Gabriel E, Feal Cortizas B, Martín Herranz MI.

Aten Farm 2012;14(6):416-23.

- Drug cost avoidance in rheumatology clinical trials.

Calvin Lamas M, Rabuñal Alvarez MT, Blanco García FJ, Martín Herranz MI.

Eur J Clin Pharm 2014;16(4):266-72.

- Coste evitado en medicamentos de ensayos clínicos en cáncer de próstata.

Calvin Lamas M, Portela Pereira P, Rabuñal Alvarez MT, Martínez Breijo S, Martín Herranz MI, Gómez Veiga F.

Actas Urol Esp 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.05.002>.

9.2. Comunicaciones a congresos (resumen publicado):

- **Comunicación presentada al 37th European Symposium on Clinical Pharmacy. Dubrovnic, Croatia, 21-24 de octubre de 2008:**
 - Compounding sterile preparations for investigational drugs in pharmacy department.

Calvin M, Seco C, España L, Martín I.

Pharm Worl Sci 2009;31: 337

- **Comunicación presentada al 55 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid, 19-22 de octubre de 2010:**

- Evolución de la actividad del servicio de farmacia en la gestión de medicamentos en investigación en un período de 4 años.

Calvin M, Busto F, Lema M, Martín MI.

En: 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid. Editorial Visión Libros; 2010.

- **Comunicaciones presentadas al 56 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela, 18-21 de octubre de 2011:**

- Estimación del coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos de reumatología.

Calvin M, Rabuñal MT, Blanco FJ, Martín MI.

Farm Hosp 2011: 35 (Esp.Congreso): 31

- Evaluación de la complejidad de los ensayos clínicos desde la perspectiva de la implicación del servicio de farmacia hospitalaria.

Calvin M, Rabuñal MT, Busto F, Fernández Gabriel E, Feal B, Martín MI.

Farm Hosp 2011: 35 (Esp.Congreso): 31-32

- **Comunicación presentada al 17th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists. Milan, 21-23 March 2012:**
 - Evolution of indicators of activity related to the management of the investigational drugs in a pharmacy service over a period of 10 years.
Rabuñal Álvarez MT, Calvin Lamas M, Fernández Gabriel E, Martín Herranz MI.
Eur J Hosp Pharm 2012; 19 (2): 229.

- **Comunicación presentada al XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Zaragoza, 15-18 de mayo de 2012:**
 - Rentabilidad de la realización de ensayos clínicos sobre el gasto farmacéutico de un servicio de reumatología. Experiencia de 10 años.
F.J. Blanco, J.L. Fernández-Sueiro, C. Fernández-López, N, Oreiro, F.J. de Toro, I. Martín Herranz, A. Porta, M. Calvin.
Reumatol Clin 2012;8 (Espec. Cong):140-1.

- **Comunicaciones presentadas al 57 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao, 2-5 de octubre de 2012:**
 - Beneficio económico neto para el servicio de farmacia por su participación en los ensayos clínicos.
Calvin Lamas M, Rabuñal Álvarez MT, Busto Fernández F, Fernández Gabriel E, Calleja Chuclá T, Martín Herranz MI.
Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

- Adecuación del etiquetado de los medicamentos en investigación a la normativa vigente.

Rabuñal Álvarez MT, Fernández Gabriel E, Calvin Lamas M, Martín Herranz MI.

Disponible en: <http://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>

- **Comunicación presentada al LXXVIII Congreso Nacional de Urología. Granada, 12-14 de junio de 2013.**

- Estimación del coste evitado en medicamentos en ensayos clínicos en cáncer de próstata.

Martínez Breijo S, Calvin Lamas M, Portela Pereira P, Aller M, Vázquez Pazos D, Barreiro A, Sanchez A.

Disponible en:

http://www.aeu.es/aeu_webs/aeu2013/resumenGR.aspx?Sesion=41&Numero=P-209

- **Comunicación presentada al 59 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid, 30 de septiembre al 3 de octubre de 2014.**

- Análisis comparativo de la complejidad de los ensayos clínicos para el servicio de farmacia.

Calvin M, Rabuñal MT, Fernández Gabriel E, Martín MI.

Farm Hosp 2014; 38 (Supl.1): 176-7.

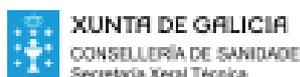
10. ANEXOS

10. ANEXOS

Anexo A. Autorización del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol.

Anexo B. Artículos publicados.

Anexo A.



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética de Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15702 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881 64602; etica@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 6/19/2015 el estudio:

Título: Ensayos clínicos con medicamentos en el complejo hospitalario universitario a coruña: características generales, complejidad para el servicio de farmacia y coste evitado en medicamentos

Promotor: Marta María Calvín Lamas

Tipo de estudio: Otros

Version:

Código del Promotor:

Código de Registro: 2015/349

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de Investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, Investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un INFORME FAVORABLE para la realización del estudio por el/la Investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	Marta María Calvín Lamas

En Santiago de Compostela, a
El secretario

carlos.rodriguez.moreno@sergas.es

 Carlos Rodríguez Moreno
 Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Galicia



Anexo B. Artículos publicados.

ORIGINAL

COMPLEJIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DEL SERVICIO DE FARMACIA

CALVÍN LAMAS MARTA, RABUÑAL ÁLVAREZ MARÍA TERESA, BUSTO FERNÁNDEZ FERNANDO, FERNÁNDEZ GABRIEL ELENA, FEAL CORTIZAS BEGOÑA, MARTÍN HERRANZ MARÍA ISABEL

RESUMEN

Objetivo: Establecer un método para evaluar la complejidad de los ensayos clínicos (EC) desde la perspectiva del Servicio de Farmacia (SF), y determinar el nivel de complejidad de los EC desarrollados en nuestro centro.

Método: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo de los EC iniciados entre 2008-2010. Desarrollado en cinco fases: análisis de aspectos implicados, asignación puntuaciones/actividad, identificación de EC, determinación de puntuaciones/EC y evaluación de la complejidad. Se determinó la complejidad media: global, por especialidad médica, patología, fase y año de inicio.

Resultados: Se estudiaron 145 EC. La complejidad media global fue moderada ($13,6 \pm 4,7$). El 33,8% de EC presentan complejidad baja, 52,4% moderada y 13,8% alta. La mayor complejidad corresponde a los EC de oncología.

Conclusiones: La complejidad de los EC desde la perspectiva del SF, es una medida relacionada con los recursos consumidos y debería considerarse para fijar la aportación económica que recibe el SF por su participación.

COMPLEJIDAD – ENSAYO CLÍNICO – FARMACIA – GESTIÓN DE MUESTRAS – PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

CALVÍN LAMAS M. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
RABUÑAL ÁLVAREZ M^ªT. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
BUSTO FERNÁNDEZ F. Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria.
FERNÁNDEZ GABRIEL E. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
FEAL CORTIZAS B. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
MARTÍN HERRANZ M^ªI. Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio.

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Trabajo expuesto parcialmente como comunicación oral en el 56.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela, 2011.

Aten Farm 2012; 14(6): 416-23.

Recibido: 5-1-12. Aceptado: 5-6-12.

ABSTRACT

Objective: To establish a method for evaluating the complexity of clinical trials (CT) from the perspective of the pharmacy department (PD), and determine the level of complexity of these CT performed at our center.

Method: Retrospective, descriptive, observational study about CT started between 2008 and 2010. The study was developed in five phases: analysis of involved issues, scoring/activity allocation, CT identification, scores/CT determination and assessment of the complexity. It was determined the mean complexity: global, by medical specialty, pathology, phase and starting year.

Results: 145 CT were studied. The overall average complexity was moderate (13.6 ± 4.7). 33.8% of CT presented low complexity, 52.4% had moderate and 13.8% had high. The greater complexity corresponds to the oncology CTs.

Conclusions: The CT complexity from the PD perspective is a measure that depends on the consumed resources and should be considered in order to secure the economic contribution received by the PD for its participation.

COMPLEXITY – CLINICAL TRIAL – PHARMACY – SAMPLE MANAGEMENT – PRODUCT UNDER RESEARCH

TABLA 1. Asignación de puntuaciones.

<i>Actividades y aspectos considerados</i>	<i>Puntuación asignada (1-3)</i>
Enmascaramiento	
Abierto proporcionado por el promotor	1
Abierto con medicación comercial proporcionada por el SF	2
Doble ciego, aportado por el promotor listo para dispensar	2
Doble ciego, manteniendo el ciego en el SF	3
Número de medicamentos / Presentaciones implicadas	
Uno	1
Dos	2
Tres o más	3
Forma de dispensación	
Toda la medicación al investigador	1
Dispensación individualizada al investigador	2
Dispensación individualizada al paciente	3
Profesionales del SF implicados	
Un farmacéutico	1
Un Farmacéutico + un DUE/técnico	3
Utilización de sistemas interactivos (Si varias opciones, sumar puntos)	
Fax/correo para confirmar recepción	1
IVRS/IWRS Confirmar recepción de medicación	2
IVRS/IWRS Aleatorizar pacientes	2
IVRS/IWRS Asignar tratamientos en cada visita	3
Dosificación en el SF (Si varias opciones, sumar puntos)	
No	0
Preparación extemporánea en el SF	1
Preparación del placebo en el SF	2
Preparación en condiciones asépticas	3
Condiciones de conservación (Si varias opciones, sumar puntos)	
Temperatura ambiente	1
Nevera	3
Congelador	3
Necesidad de material de acondicionamiento especial (Jeringas especiales, filtro en línea, equipo de infusión para bomba, etc.)	
No	0
Sí	1

INTRODUCCIÓN

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en el Título VI, capítulo III, establece como una de las funciones de los servicios de farmacia hospitalaria (SF) «Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos (EC) con medicamentos». Asimismo, de acuerdo con el artículo 2.6, la custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá exclusivamente a los servicios de farmacia de los hospitales.¹

Las Normas de Buena Práctica Clínica recogen que la responsabilidad de la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro de investigación, reside en

el investigador/institución, aclarando que la custodia, conservación y dispensación de los medicamentos corresponderá exclusivamente a los servicios de farmacia según establece la Ley 29/2006. El investigador o la institución podrán asignar alguna o todas sus responsabilidades, en relación con la contabilidad de los medicamentos en investigación en el centro, a un farmacéutico u otra persona apropiada que esté bajo su supervisión.² Así, los farmacéuticos participantes en los ensayos clínicos deben firmar el documento de delegación de responsabilidades del investigador principal. Estas responsabilidades se refieren a numerosas actividades que se desarrollan en los SF de los hospitales y que cada vez requieren una mayor dedicación, entre ellas, comprobar la recepción de los envíos de medicamentos, almacena-

miento en condiciones adecuadas, dispensación al investigador o a los pacientes, dosificación en condiciones asépticas, mantenimiento del ciego en determinados ensayos, contabilidad de la medicación devuelta por los pacientes, realización de las devoluciones al promotor y seguimiento de las caducidades de los medicamentos. Además, es imprescindible mantener todas ellas debidamente documentadas en los registros correspondientes ya que, según las Normas de Buena Práctica Clínica, los registros de dispensación de los medicamentos en investigación y los registros guardados en el Servicio de Farmacia se consideran «documentos fuente» y deben estar disponibles tanto para las visitas de monitorización como para posibles auditorías.

En los últimos años, se ha observado un incremento en el número de ensayos clínicos aprobados^{3,4} y según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), el número de EC con medicamentos autorizados en España refleja una tendencia ascendente.⁵ El SF desempeña un papel relevante en el desarrollo en los EC con medicamentos, actividad que ha cobrado una entidad propia dentro del servicio, especialmente en los centros con gran trayectoria investigadora que tienen en marcha un gran volumen de protocolos.

Los fármacos en investigación son cada vez más sofisticados y precisan requisitos de almacenamiento, preparación y monitorización cada vez más estrictos, lo que unido al número de EC, repercute directamente sobre la carga de trabajo en los servicios de farmacia hospitalaria, aunque la dedicación exigida no es igual para todos los ensayos clínicos.

En la actualidad, no existe un método validado para medir la complejidad de la actividad relacionada con los EC, y creemos que una aproximación podría ser su medición desde el punto de vista de la carga de trabajo que suponen para el SF los diferentes procesos implicados en su desarrollo.

Nuestro objetivo es establecer un método para evaluar la complejidad de los EC con medicamentos desde el punto de vista del SF, y determinar el nivel de complejidad de los EC desarrollados en nuestro centro.

MÉTODO

Estudio observacional descriptivo, con recogida de datos retrospectiva del 100% de los EC iniciados entre 2008 y 2010, en un complejo hospitalario universitario de tercer nivel. Se desarrolló en cinco fases:

— Fase 1: Revisión y análisis de las actividades implicadas en los EC, en base al procedimiento normalizado de trabajo vigente en nuestro servicio. También se valoraron determinados aspectos que influyen en la dedicación exigida por cada ensayo: enmascaramiento, número de medicamentos, forma de dispensación, número de profesionales implicados, utilización de sistemas interactivos, dosificación en el SF, condiciones de conservación y necesidad de material de condicionamiento especial.

- Fase 2: Asignación de puntuaciones. Se decidió un rango de puntos de 1 a 3, en base a los recursos consumidos (profesionales implicados y tiempo dedicado) y al nivel de riesgo (actividad crítica para el paciente y/o actividad crítica para el desarrollo del ensayo), y se consensuaron entre cuatro farmacéuticos implicados en los EC.
- Fase 3: Identificación de los EC iniciados en el período 2008-2010 y recogida de datos generales (diseño, fase, ámbito, promotor, especialidad médica, patología), a partir de la base de datos de EC del SF (GECOS[®]) y del aplicativo Farmis-Oncofarm[®], utilizado para los ensayos clínicos de oncología.
- Fase 4: Determinación de la puntuación de cada EC. La puntuación total por EC se obtuvo sumando las puntuaciones de cada actividad o aspecto valorado.
- Fase 5: Evaluación de la complejidad. Se establecieron tres puntos de corte para definir tres niveles de complejidad: nivel 1, 2 y 3, correspondientes a complejidad baja, moderada y alta, respectivamente. Estos puntos de corte se fijaron en base a la mediana de puntuación de las actividades consideradas más influyentes. Las variables determinadas fueron complejidad media global, complejidad media por especialidad médica, complejidad media por patología, complejidad media por fase de desarrollo y complejidad media por año de inicio del EC.

RESULTADOS

Las actividades y los aspectos valorados junto con las puntuaciones asignadas a cada una de ellas se muestran en la Tabla 1. No se consideraron las devoluciones de medicamentos por parte de los pacientes, ni las devoluciones a promotor ni la destrucción en el propio centro (medicamentos no utilizados, medicamentos devueltos por los pacientes).

En base a estos criterios, la puntuación total de un ensayo puede oscilar entre 6 y 33 puntos. Se han considerado tres aspectos para establecer los puntos de corte, en base a los que se han definido los tres niveles de complejidad: número de profesionales del SF implicados en los EC, dosificación de los medicamentos en investigación en el SF y condiciones de conservación. Se calculó la mediana de puntuación de todos los ensayos, fijando los distintos valores de cada uno de los tres aspectos anteriores, determinando los puntos de corte en 10 y 19 puntos. De esta forma, los tres niveles de complejidad establecidos son los siguientes:

- Nivel 1 o complejidad baja: corresponde a EC con una puntuación total entre 6 y 10 puntos.
- Nivel 2 o complejidad moderada: 11 a 19 puntos.
- Nivel 3 o complejidad alta para el SF: 20 a 33 puntos.

Durante el período de estudio se han iniciado 145 ensayos clínicos, y todos han sido incluidos en la evaluación de la complejidad. Este tamaño de muestra nos per-

Tabla 2. Características generales de los EC estudiados.

<i>N</i> = 145	<i>n</i>	%
Fase		
I	3	2,1
I-II	2	1,4
II	34	23,4
II-III	2	1,4
III	81	55,8
III-IV	4	2,8
IV	19	13,1
Enmascaramiento		
Abierto	77	53,1
Doble ciego	68	46,9
Aleatorización		
Aleatorizado	116	80,0
No aleatorizado	29	20,0
Ámbito		
Nacional	28	19,3
Internacional	117	80,7
Promotor		
Industria farmacéutica	123	84,8
Grupo investigación independiente	22	15,2

mite estimar los parámetros de interés con una seguridad del 95% y una precisión de 8,2%. En 2008 se iniciaron 37 ensayos, 52 en 2009 y 56 en 2010.

En la Tabla 2 se muestran las características generales de los EC estudiados.

En la Tabla 3 se describe la distribución de los EC estudiados por especialidades médicas y en la Tabla 4 la distribución por patologías.

La complejidad media global de todos los EC incluidos en el estudio fue moderada, con una puntuación de $13,6 \pm 4,7$ (rango 7-27). Se encontró un 33,8% de EC en nivel 1, que corresponde a una baja complejidad, con una puntuación media de $8,9 \pm 0,8$. El 52,4% presentó complejidad moderada ($14,6 \pm 2,9$), y el 13,8% complejidad alta ($21,6 \pm 1,8$). Del total de EC con complejidad alta, el 50% corresponde a reumatología y el 45% a oncología.

Los ensayos de oncología (37,9% del total) tienen una complejidad más elevada debido a que los siguientes aspectos fueron valorados con la mayor puntuación:

- Número de medicamentos por ensayo: 27/55 ensayos utilizaban tres o más medicamentos diferentes.
- En 51/55 ensayos se realiza la dispensación individualizada al paciente de acuerdo con las visitas programadas por protocolo.
- Número de profesionales implicados: en 37/55 ensayos intervenía personal de enfermería del SF además del farmacéutico.
- Dosificación en condiciones asépticas: en 38/55 era necesario preparar los medicamentos en cabina de seguridad biológica.
- 35/55 EC requerían conservación a 2-8 °C.

TABLA 3. Distribución de los EC por especialidad médica.

Especialidad	<i>n</i>	%
Oncología	55	37,9
Reumatología	30	20,8
Neumología	12	8,3
Endocrinología	9	6,2
Hematología	9	6,2
Medicina interna	5	3,4
Nefrología	5	3,4
Urología	5	3,4
Otras	15	10,4

TABLA 4. Distribución de los EC por patología investigada.

Patología	<i>n</i>	%
Artritis reumatoide	19	13,1
Cáncer de mama	15	10,3
Cáncer de pulmón	14	9,7
Cáncer colorrectal	10	6,9
Diabetes mellitus tipo 2	9	6,2
EPOC	7	4,8
Cáncer de próstata	6	4,1
Otras	65	44,9

TABLA 5. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por especialidad médica.

Especialidad médica	n	Puntuación media ±DE	Nivel de complejidad medio
Oncología	55	15,5 ±4,2	2
Reumatología	30	15,4 ±5,9	2
Urología	12	8,4 ±0,9	1
Nefrología	9	11,4 ±2,1	2
Hematología	9	13,9 ±4,5	2
Endocrinología	5	10,8 ±1,7	2
Neumología	5	11 ±1,7	2
Medicina interna	5	12 ±2,3	2
Otras	15	10,1 ±2,9	2

TABLA 6. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos por patología.

Patología	n	Puntuación media ±DE	Nivel de complejidad medio
Artritis reumatoide	19	15,7 ±5,5	2
Cáncer mama	15	16,3 ±4,2	2
Cáncer colorrectal	14	18,4 ±1,6	2
Cáncer pulmón	10	15,9 ±3	2
Diabetes tipo 2	9	10,7 ±1,7	1
EPOC	7	11,1 ±1,5	2
Cáncer próstata	6	9,2 ±1,6	1
Otras	65	12,3 ±4,5	2

En los ensayos de reumatología (20,8% del total), los aspectos valorados con mayor puntuación fueron los siguientes:

- En 10/30 EC el SF fue el responsable de garantizar el ciego, es decir eran estudios doble ciego, pero abiertos para el SF.
- 16/30 EC estudiaban dos o más medicamentos.
- En 25/30 EC se utilizan sistemas interactivos de respuesta de voz o páginas web con acceso personalizado para la confirmación de las recepciones de medicación (18/25), para confirmar la recepción y aleatorizar a los pacientes (5/25) y para confirmar la

recepción, aleatorizar y asignar tratamientos en cada visita (2/25).

- En 14/30 EC era necesario realizar la dosificación en condiciones asépticas en cabina de flujo laminar.

Las puntuaciones medias alcanzadas y los niveles de complejidad asignados a los ensayos clínicos por especialidades médicas y por patologías se describen en las Tablas 5 y 6.

La complejidad obtenida en función de la fase de desarrollo del EC se muestra en la Tabla 7.

En función del año de inicio de los EC, se han obtenido las siguientes puntuaciones: 2008 (13,1 ±4,6), 2009

TABLA 7. Niveles de complejidad de los ensayos clínicos según la fase del EC.

Fase	n	Puntuación media ±DE	Nivel de complejidad medio
I	3	20,7 ±3,2	3
II	34	15,6 ±4,6	2
III	81	13,1 ±4,4	2
IV	19	11,6 ±4	2
Otros	8	13 ±4,8	2

TABLA 8. Porcentaje de EC en cada nivel de complejidad según año de inicio.

Año de inicio	n	Nivel de complejidad bajo	Nivel de complejidad moderado	Nivel de complejidad alto
2008	37	35,1%	54,1%	10,8%
2009	52	26,9%	59,6%	13,5%
2010	56	39,3%	44,6%	16,1%

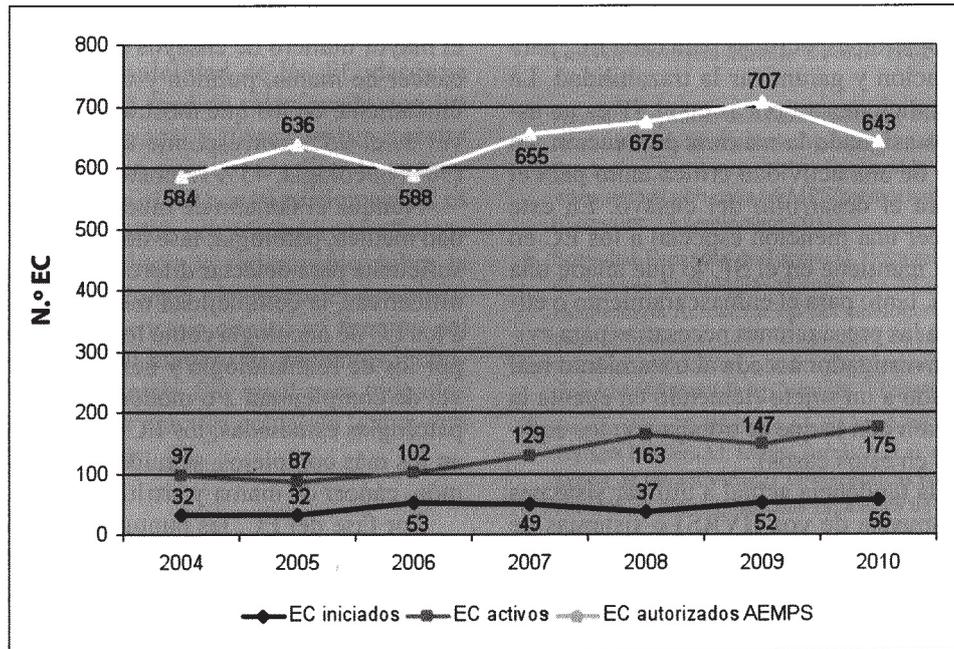


FIG. 1. Número de EC autorizados por la AEMPS en España, número de EC activos y número de EC iniciados por año en el CHUAC.

(13,9 \pm 4,4) y 2010 (13,7 \pm 4,9), correspondiendo los tres años a un nivel de complejidad moderado. Hay que tener en cuenta que el tamaño de muestra por años es insuficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. En la Tabla 8 se muestra el porcentaje de EC en cada nivel de complejidad por año de inicio.

DISCUSIÓN

Según el método utilizado para medir la complejidad de los EC desarrollados en nuestro centro, hemos tenido en cuenta ocho aspectos relacionados con la dedicación exigida por los EC. En primer lugar, hemos considerado el enmascaramiento, aspecto que influye en las presentaciones y etiquetado de los medicamentos en investigación. En los EC doble ciego, es frecuente que los envases estén identificados con un número de varios dígitos (en ocasiones hasta ocho dígitos) que conlleva la necesidad de prestar gran atención al dispensar el tratamiento que le ha sido asignado al paciente, en especial cuando le corresponden varios envases.

En segundo lugar, se ha valorado el número de medicamentos o presentaciones implicadas en los estudios, ya que cuanto mayor es el número de presentaciones, mayor es la posibilidad de confusión que puede haber en la dispensación. En este caso, también es necesario un almacenamiento ordenado por presentaciones, dentro de cada ensayo.

En cuanto a la forma de dispensación, la opción de dispensar toda la medicación al investigador no es frecuente en nuestro SF, pero se ha valorado teniendo en cuenta que en algunos centros podría realizarse, y que uno de los ensayos se desarrolló en un centro de especialidades dependiente de nuestro hospital, pero física-

mente separado, lo que hacía inviable la dispensación individualizada. En este caso, la complejidad para el SF se centra únicamente en realizar correctamente la recepción y el almacenamiento, además de cumplimentar los formularios correspondientes. La mayor puntuación asignada a la dispensación directa al paciente, se debe a la necesidad de explicarle distintos aspectos relacionados con los medicamentos en investigación (conservación, administración, interacciones, necesidad de devolver los envases vacíos o parcialmente llenos, etc), aspectos asumidos por el investigador si es él quien entrega la medicación al paciente.

El número de profesionales implicados lo hemos centrado en personal farmacéutico y personal técnico o de enfermería. En nuestro centro, este aspecto afecta a los ensayos que se preparan en el SF, ya que el personal técnico/enfermería interviene en la dosificación de los medicamentos que lo requieren, antes de la dispensación o administración al paciente. Cuantos más profesionales intervienen, mayor coordinación se exige entre ellos, y es conveniente desarrollar procedimientos normalizados de trabajo para cada EC, que faciliten y aclaren la forma de llevar a cabo la dosificación.

En muchos ensayos ni siquiera en el protocolo del EC se especifican claramente las operaciones de acondicionamiento que hay que llevar a cabo para la preparación del medicamento, sino que esto es presentado en un documento independiente (manual de farmacia) y aclarado por los monitores en la visita de inicio. En nuestro centro, se desarrollan procedimientos individualizados para cada EC que requiere dosificación, para presentar toda la información necesaria de manera adaptada y en el mismo formato que el utilizado para las distintas prepara-

ciones realizadas en el SF. Asimismo, se diseñan etiquetas y hojas de elaboración específicas para cada EC, para registrar la preparación y garantizar la trazabilidad. La dosificación en condiciones asépticas en el SF es un aspecto al que hemos asignado la máxima puntuación, en base a que se trata de una actividad crítica tanto para el paciente como para el desarrollo del ensayo. En este punto, hay que hacer una mención especial a los EC en los que el ciego se mantiene en el SF, lo que añade una complicación extra, tanto para el enmascaramiento o etiquetado, como para las precauciones necesarias para evitar que el equipo investigador acceda al tratamiento real que se le ha asignado a un sujeto (teniendo en cuenta la estrecha colaboración con la que se trabaja con los equipos investigadores en estos casos).

Por otra parte, la tendencia actual a utilizar sistemas interactivos de respuesta de voz (IVRS) o sistemas de gestión de ensayos clínicos a través de internet con clave de acceso personal para el farmacéutico, ha añadido un tiempo extra necesario para la realización de cursos de formación y para confirmar la recepción de los tratamientos en el centro, paso previo a su asignación a los sujetos participantes. En ocasiones, en el SF además de confirmar la recepción, también se aleatoriza a los pacientes, e incluso se asignan los tratamientos en cada visita, de ahí que en este aspecto se ha considerado una puntuación que suma las diferentes opciones que se pueden dar en cada EC.

El último aspecto que se ha tenido en cuenta, es la necesidad de utilizar material de acondicionamiento especial, como pueden ser filtros en línea, equipos especiales de infusión para bomba, jeringas especiales, bolsas fotoprotectoras o bolsas opacas para enmascarar, que también añaden un punto de complejidad al EC.

En cuanto a las tres actividades más influyentes consideradas para el establecimiento de los puntos de corte, número de profesionales del SF implicados en los EC, dosificación de los medicamentos en investigación en el SF y las condiciones de conservación, las dos últimas son claramente más influyentes que el resto. Sin embargo, a pesar de que el número de profesionales tiene el mismo peso que otras variables que no se han elegido, de manera subjetiva parece más complejo el ensayo en el que tienen que intervenir varios profesionales frente a otros que sólo interviene un farmacéutico.

En la literatura no hemos encontrado ninguna referencia que permita comparar la valoración realizada de los diferentes aspectos implicados en la complejidad de los EC desde la perspectiva del SF, de manera que el método no se ha podido «validar», lo que constituye una limitación del estudio. Los resultados obtenidos al aplicarlo a los 145 ensayos iniciados entre 2008 y 2010, nos ha permitido verificar que podría ser una aproximación válida para la medida de la complejidad, ya que las puntuaciones obtenidas en determinados ensayos, que en la práctica nos resultan más complejos, así lo han puesto de manifiesto.

Más del 50% de los EC iniciados entre los años 2008 y 2010 se centran en dos especialidades, oncología y reu-

matología, siendo cuatro patologías las que concentran el mayor número de ensayos (40%): artritis reumatoide, cáncer de mama, pulmón y colorrectal. Si nos fijamos únicamente en los que mostraron complejidad alta o nivel 3, el 95% corresponde a estas dos especialidades (50% oncología, 45% reumatología).

Aunque el tamaño de muestra por grupos (especialidad médica, patología, fase del EC o año de inicio) es insuficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas, la complejidad media por especialidad sitúa a los EC de oncología como los más complejos, seguidos por los de reumatología y nefrología, todos ellos en nivel de complejidad 2 o moderado. Si nos fijamos en las patologías estudiadas, los EC en cáncer colorrectal serían los más complejos, seguidos de los de cáncer de pulmón, cáncer de mama y artritis reumatoide.

Por fase del EC, las puntuaciones obtenidas sitúan a todos los ensayos en nivel 2, excepto los de fase I, que estarían en nivel 3 o de alta complejidad (sólo se iniciaron tres ensayos de fase I). En las puntuaciones medias obtenidas por fase, se observa que la puntuación disminuye a medida que avanza la fase de desarrollo.

Tal como se ha comentado hay una relación proporcional entre la puntuación obtenida y la carga de trabajo que representa un EC para el SF. Cada vez es necesaria una mayor «especialización» en este ámbito, también demandada por los promotores, que en la actualidad comienzan a solicitar, entre otros documentos, un certificado de buenas prácticas clínicas a los farmacéuticos implicados en los ensayos clínicos.

La carga de trabajo de los ensayos clínicos se refleja en el documento elaborado por el Grupo Tecno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria «Servicio de Farmacia Hospitalaria Actualización del catálogo de productos y facturación». En este documento se identifican dos productos finales en relación con los EC: dispensación de muestras en investigación clínica (unidad de medida: línea de medicamento validada y dispensada por paciente) y ensayo clínico (unidad de medida: ensayo clínico nuevo), que suponen 5,99 y 382,87 URV respectivamente.⁶ Esto significa que una dispensación de un medicamento en investigación consume casi seis veces más recursos que la dispensación de un medicamento en dosis unitarias (considerada como unidad de referencia, línea de medicamento validada y dispensada por paciente). Iniciar un ensayo clínico nuevo supondría 383 veces más consumo de recursos que una dispensación de dosis unitarias.

La Fig. 1 muestra los EC activos y los EC iniciados cada año en nuestro centro desde 2004, y el número de EC autorizados por la AEMPS en ese mismo período. El número de EC activos casi se ha multiplicado por dos desde 2004 a 2010. Este incremento en el número de EC también ha sido descrito por otros hospitales españoles de tercer nivel, que además reflejan un aumento en las actividades farmacéuticas relacionadas con los EC, de forma no proporcional al incremento en el número de ensayos.⁷ Esto podría interpretarse como un incremento en la complejidad de los EC iniciados en los últimos

años, de forma que requieren una mayor dedicación por parte del SF.

En conclusión, la complejidad de los EC desde la perspectiva del SF, es una medida relacionada con los recursos consumidos (personal y tiempo) y, en nuestra opinión, debería tenerse en cuenta para fijar la aportación económica que recibe el SF por su participación, es decir, los ingresos generados por los ensayos clínicos deberían ser proporcionales a la repercusión sobre la carga de trabajo del SF. Podría plantearse el establecimiento de unas tasas por ensayo clínico en función del nivel de complejidad y del número de pacientes incluidos, en lugar de un porcentaje fijo igual para todos los ensayos clínicos, que es la práctica actual en la mayoría de los centros hospitalarios. AF

BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, número 178 (27-07-2006).
 2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Buena Práctica Clínica y Normativa de Referencia en España. 1.ª edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2008.
 3. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castrillón E. Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 316-22.
 4. Picaza E, Agustín MJ, Varela I, Serrano N, Navarro H, Idoipe A. Evolución de la actividad del área de ensayos clínicos de un Servicio de Farmacia durante los años 2002-2006. *Rev OFIL* 2007; 17: 15-20.
 5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2010. Disponible en Internet en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2010.pdf> [Consulta: 13 septiembre 2011].
 6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Grupo de Trabajo de Nuevas Tecnologías (Grupo TECNO). Servicio de Farmacia Hospitalaria Actualización del catálogo de productos y facturación. 2.ª edición. 2009. Disponible en Internet en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/tecn/index.php?option=com_content&view=article&id=4&Itemid=4 [Consulta: 13 septiembre 2011].
 7. Gómez Pérez B, Placeres Alsina M, Suñé Martín MP, Mur Mur A, Tordera Baviera M, Idoipe Tomás A et al. Análisis conjunto y evolución de las actividades farmacéuticas relacionadas con ensayos clínicos en cinco hospitales españoles de tercer nivel. *Aten Farm* 2009; 11: 287-94.
-

ORIGINAL**DRUG COST AVOIDANCE
IN RHEUMATOLOGY CLINICAL TRIALS**CALVIN LAMAS MARTA, RABUÑAL ÁLVAREZ MARÍA TERESA,
BLANCO GARCÍA FRANCISCO J, MARTÍN HERRANZ MARÍA ISABEL**ABSTRACT**

Background and objective: To determine the cost avoidance in investigational drugs in Clinical Trials (CT) conducted by a rheumatology service from January 2001 to December 2012.

Method: A descriptive observational study using retrospective data collection of CT conducted by the rheumatology service at a tertiary level hospital in Spain. CT initiated within the study period with new indications for marketed drugs, and non-marketed drugs for indications for which there are alternatives available in Spain, were included. Any CT initiated within the study period using an investigational drug whose cost did not affect the hospital budget, in which economic assessment was not possible, without patients enrolled and lacking data were excluded. Data sources were CT files, computer applications of the CT pharmacy service, summaries of product characteristics and the pharmacy service management database. Only actual cost avoidance based on the doses administered were considered. Total Cost Avoidance (CA), CA per CT, per patient and per pathology were calculated.

Results: Of 95 CT conducted, 44 (46.3%) were included. The most frequently studied pathology was rheumatoid arthritis (30/44 CT). The drugs investigated in the 44 included CT were anti-TNF (24), anti-CD28 (5), interleukin antagonist (10), anti-CD20 (2), intraarticular hyaluronic acid (2), and intravenous bisphosphonate (1). 297 patients were included in 44 CT. The total CA was €2,813,590, and the average CA was €63,945 per CT and €9,473 per patient.

Conclusions: Drug cost avoidance is a tangible economic benefit of clinical trials.

CLINICAL TRIAL – COST-SAVING – DRUG COST AVOIDANCE – RHEUMATOLOGY

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Determinar el coste evitado en medicamentos en investigación en los Ensayos Clínicos (EC) realizados por el servicio de reumatología entre 2001-2012.

Método: Estudio observacional descriptivo, con recogida de datos retrospectiva de los EC realizados por el servicio de reumatología en un hospital de tercer nivel. **Criterios de inclusión:** EC iniciados en el periodo de estudio, con medicamentos comercializados para nuevas indicaciones y con medicamentos no comercializados para indicaciones terapéuticas para las que existan alternativas actualmente disponibles en el mercado español. **Criterios de exclusión:** EC con medicamentos cuyo coste no repercutiría en el hospital, en los que no fue posible la evaluación económica, sin pacientes incluidos o sin datos en los registros. **Fuentes de datos:** archivos de EC, aplicativo informático de EC del servicio de farmacia, fichas técnicas de medicamentos y base de datos de gestión del servicio de farmacia. Se consideró únicamente el coste evitado real, en base a las dosis administradas. Se calculó el coste evitado (CE) total, CE por EC, por paciente y por patología.

Resultados: EC realizados = 95, incluidos = 44 (46,3%). La patología más frecuentemente estudiada fue la artritis reumatoide (30/44 EC). Los medicamen-

CALVIN LAMAS M. Pharmacist.
RABUÑAL ÁLVAREZ M^ªT. Pharmacist.
BLANCO GARCÍA FJ. MD.*
MARTÍN HERRANZ M^ªI. Pharmacist.

Pharmacy Department.
* Rheumatology Department.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). A Coruña. Spain.

Eur J Clin Pharm 2014; 16(4): 266-72.

Received: 13/12/2013.
Accepted: 21/03/2014.

tos investigados fueron: antiTNF (24 EC), antiCD28 (5), antagonistas interleukina (10), antiCD20 (2), ácido hialurónico intraarticular (2), bifosfonatos intravenosos (1). Se incluyeron 297 pacientes. El CE total fue 2.813.590€, con un CE medio/EC de 63.945€ y un CE medio/paciente de 9.473€.

Conclusiones: El coste evitado en medicamentos es un beneficio tangible de los ensayos clínicos.

ENSAYO CLÍNICO – COSTE EVITADO – COSTE EVITADO EN MEDICAMENTOS – REUMATOLOGÍA

INTRODUCTION

Participation in clinical trials offers patients the opportunity to access treatments not yet available, while also contributing to scientific advances. These intangible benefits are apparent to patients, researchers and managers; however, tangible economic benefits of clinical trials have not been widely documented.¹ A rarely quantified economic benefit of clinical trials is the cost avoidance on medications provided without charge by sponsors. This cost avoidance on drugs saves money for the institution and the health system.

Cost avoidance is defined as an expenditure that would have been paid if the patient had not participated in a clinical trial with drugs free of charge.²⁻⁴ In the current context of limiting healthcare costs, it is appropriate to recognize the cost avoidance from the use of investigational drugs, which increasingly affects a larger number of patients. In recent years, the number of approved clinical trials has increased⁵ and, according to the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS), in the period 2007-2011 these approvals show a stable trend.⁶

Spanish National Health System provides public and free medical care for all Spanish people. Spanish National Health System (SNHS) stipulates that certain medications should be administered in the hospital and other drugs must be dispensed from hospital pharmacies. In this last group, some drugs are included for treatment of multiple sclerosis, hepatitis C, HIV infection, biologic agents for rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis, anemia associated with chronic renal failure... All of these medications are paid by SNHS and charged to the hospital budget. In our study, we consider the drug cost avoidance, the cost of drugs that should be dispensed from the hospital pharmacy if patients were not included in a clinical trial.

METHOD

This is a descriptive observational study with retrospective data collected from clinical trials carried out by the rheumatology service at a tertiary university hospital (1,419 beds) that gives health care to 557,357 inhabitants. The period of study was 2001-2012. Clinical trials initiated during the study period with marketed drugs for new indications were included. CT initiated during the study period using new drugs not yet marketed, for indications for which alternatives are currently available on the Spanish market, thus allowing an economic assessment, were included too.

Trials with medications whose cost would impact the health system, but would not affect the hospital's budget, were excluded, as were trials that did not enrol patients during the study period.

Data sources included files of each clinical trial and the computer application of the pharmacy service for the trials. To calculate the costs, we considered the acquisition price for drugs in January 2013 from the pharmacy service management database. For authorized indications, summaries of product characteristics were consulted.

Study sequence:

1. Identification of clinical trials in the rheumatology service initiated from 2001-2012.
2. Evaluation of compliance with the selection criteria.
3. Review of general design characteristics of the trials.
4. Analysis of the trials to determine:
 - a) The investigational drug used the drug schedule and duration of treatment.
 - b) A therapeutic alternative for estimating the cost in those cases where a direct comparison could not be made. In those trials where it was not possible to calculate the cost avoidance directly using the current price of the drug, the assessment was based on the cost of the therapeutic option available at the hospital that would have been used if the patient had not been included in the study.
 - c) The number of patients enrolled in each clinical trial and the actual administered doses. In the trials not completed during the study period, only the actual cost avoidance for 2001-2012 was considered, based on administered doses.
 - d) Cost calculations (based on the valid price in Spain in January 2013): cost of the investigational drug or of its therapeutic alternative; cost avoidance per study; cost avoidance per patient; cost avoidance per pathology; and cost avoidance per drug.

For our study, placebo doses received by patients enrolled in double-blind clinical trials (unblinded for the pharmacy service) were considered to incur the same costs as those for patients receiving the active investigational drug (experimental group). The rationale for this decision was that those patients included in the clinical trial and receiving placebo doses (control group) would have received active treatment outside the clinical trial.

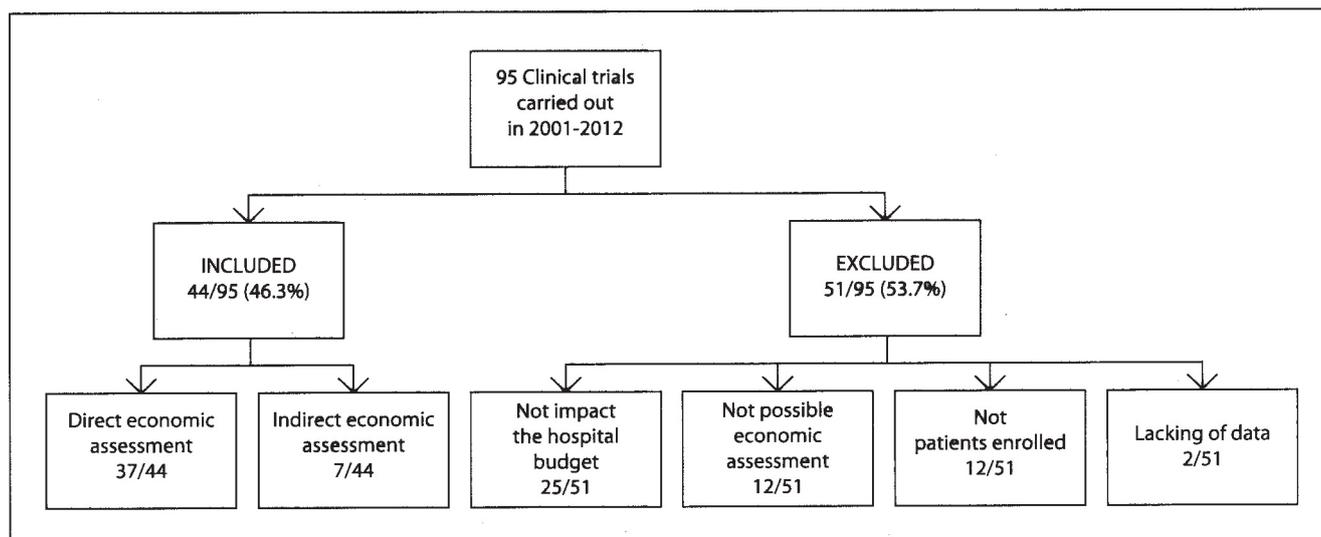


FIG. 1. Classification of clinical trials included in the analysis of drug cost avoidance.

RESULTS

During 2001-2012, the rheumatology service carried out 95 clinical trials, of which 44 were included in this study (46.3%). There were 51 (53.7%) excluded clinical trials. Among the clinical trials excluded because their costs would not affect the hospital budget (25/51), the drugs studied were disease modifying drugs in rheumatoid arthritis (7), NSAID (6), central action analgesics (4), duloxetine (2), recombinant parathyroid hormone (2), uricosuric (1), glucocorticoid (1), chondroitin-glucosamine sulfate (1) and oral bisphosphonates (1). Other excluded clinical trials included those in which it was not possible to carry out an economic assessment (12/51), no patients were enrolled (12/51), and data required to perform cost estimations were lacking (2/51).

Fig. 1 shows the clinical trials considered in our study and general characteristics of the included trials are presented in Table 1. To summarize, most of the included clinical trials were in Phase III (56.8%), double-blinded (75%), randomized (88.6%), and international (88.6%); all were sponsored by the pharmaceutical industry.

Investigational drugs used in the included clinical trials were the following:

- Anti-TNF (24 clinical trials): adalimumab (5), infliximab (5), etanercept (4), certolizumab (2), golimumab (2), and other (6), not currently on the market.
- Interleukin antagonists (10): IL-1 anakinra (2) and IL-6 tocilizumab (8).
- Anti-CD28: abatacept (5).
- Anti-CD20: ocrelizumab (1) and rituximab (1).
- Intra-articular hyaluronic acid (2).
- Intravenous bisphosphonate: zoledronic acid (1).

41/44 CT studied biological therapies. Table 2 presents the pathologies investigated and the number of patients enrolled in the 44 included clinical trials (No. = 297). The most studied pathology was rheumatoid arthritis (30/44)

with the largest number of enrolled patients (160/297, 53.9%). The average number of patients per clinical trial was seven (range 1-52). Total number of patients enrolled in CT that involved biological therapies was 222.

Total cost avoidance during the study period was €2,813,590 with an average cost avoidance per CT of €63,945 (range 947-450,668) and an average cost avoidance per patient of €9,473 (range 226-75,502). Table 2 also shows the average cost avoidance per pathology and per patient in each pathology. Total cost avoidance in biological therapies was €2,780,877.

Table 3 lists cost avoidance per drug, including cost avoidance when the calculation was carried out directly and cost avoidance when the medication was used as a therapeutic alternative. In seven trials, the economic assessment was made using an alternative marketed drug. In four of these studies, adalimumab was used as the alternative and represented €61,697 (15.46% of total cost avoidance in adalimumab); two trials used etanercept (€27,576, 16.67%) and one trial used rituximab (€47,386, 79.17%). Abatacept constituted 34.47% (21 patients) and tocilizumab 21.06% (63 patients) of the total cost avoidance.

Table 4 shows the number of clinical trials per initiation year, average length of studies, cost avoidance per clinical trial, and total cost avoidance per initiation year. The greater total cost avoidance corresponds with two clinical trials initiated in 2003, with an average length of 5.5 years. In the 19 studies that were ongoing in December 2012, the total cost avoidance corresponds to the actual cost avoidance based on doses administered during the study period.

DISCUSSION

The rheumatology service carried out 95 clinical trials in the period studied; of these, an economic assessment was possible in 44 (46.3%). For 37 studies, cost avoidance was calculated using the current cost of the investi-

TABLE 1. Characteristics of included clinical trials (No. = 41).

Characteristic		No. CT	%
Phase	I	2	4.5
	II	7	15.9
	III	25	56.8
	IV	10	22.7
Blinding	Unblinded	9	20.5
	Double-blinded	33	75
	Single-blinded	2	4.5
Randomization	Randomized	39	88.6
	Non-randomized	5	11.4
Setting	National	5	11.4
	International	39	88.6
Sponsor	Pharmaceutical industry	100	100

CT: Clinical Trials.

gational drug. The direct economic assessment using the current price of the drug was not possible in six trials in rheumatoid arthritis because these drugs have not yet been marketed. In these six studies, costs of therapeutic alternatives available at the hospital were utilized. In one study investigating a biological anti-CD20 antibody, the economic evaluation was performed by calculating the cost of another anti-CD20 antibody, rituximab, authorized for the same pathology. In three other trials, the economic assessments were made based on the cost of the therapeutic alternative adalimumab, and in two trials, the cost was calculated using the therapeutic alternative, etanercept. Considering the inclusion criteria of these studies, these alternatives would have been used in accordance with the protocol of treatment with biological medications for rheumatoid arthritis approved by the Commission of Pharmacy and Therapeutics. In 2004, Lafleur et al.³ examined the costs of therapeutic alternatives when the assessment could not be carried out directly. In cases where no direct assessment could be made, and an alternative treatment was used, it is possible that the actual cost avoidance was underestimated because the alternatives selected were the most cost-effective. According to Shen et al.,⁷ this is especially true when the investigational drug belongs to a new therapeutic group.

Among the 51 trials excluded from our study, 25 investigated drugs that would have no impact on hospital spending. In cases where the cost of the drug does not directly impact the hospital budget, although it does affect the expenditure of the health system, it would be interesting to calculate the cost avoidance from the perspective of the health system and even that of the patient.

Throughout the study period, the estimated cost avoidance was €2,813,590, of which €2,780,877 (98.83%) resulted from the use of biological therapies involving 222 patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, axial spondylitis and juvenile rheumatoid arthritis. Drugs that had the greatest impact on cost avoidance are abatacept (34.47%), followed by

tocilizumab (21.06%). Abatacept was the investigational drug in five trials (21 patients) completed during our study period, with an average duration of 4.6 years, including the extension phase. Tocilizumab was used in eight trials, of which four are still active; the three that have concluded included 34 patients and lasted an average of 2.25 years.

The clinical trials that produced greater cost avoidance per trial are those which began in 2003 (€259,985) and 2004 (€151,004), due to their longer duration. Ten patients were included in the two trials beginning in 2003, with an average duration of 5.5 years. In the one study that started in 2004, despite the inclusion of only two patients, the cost avoidance was great because the duration of the study was seven years. All three clinical trials initiated in 2003 and 2004 had extension phases during which the sponsor provided free drugs.

During our study period, the actual expenditure at our hospital on biological therapies was €19,875,860; thus, the cost savings by clinical trials using biologics (€2,780,877) represents 13.99% of that expenditure. The hospital's expenditure on biological therapies has grown significantly in recent years, mainly because of the marketing of new drugs, making it necessary to establish criteria for their efficient use.

McDonagh et al.² reported costs and savings obtained from clinical trials during two fiscal years at two institutions. 255 trials were conducted in this period, of which 72 (31%) were deemed appropriate for estimating cost avoidance. The calculated cost avoidance was \$2,881,113, of which \$1,200,000 came from oncology trials and \$1,000,000 from HIV antiviral trials.² This study differed from our study in that it considered only the cost of active drug doses, not placebo doses. In our study, we included costs of placebo doses, based on the rationale that those patients not included in a CT would have received scheduled doses of active treatment.

In a study by Corvaisier et al.,⁴ the cost avoidance for drugs because of being provided free by the sponsor of the trial was evaluated. Of 109 clinical trials conducted, 46 tri-

TABLE 2. Investigated pathologies and cost avoidance of included clinical trials (No. = 41).

Pathology	No. CT	No. patients enrolled/CT (total = 297)	Total cost avoidance/pathology (€)	Average cost avoidance/patient/CT/pathology (€)
Rheumatoid Arthritis (RA)	30	160	1,971,308	12,321
Ankylosing spondylitis	5	33	230,768	6,993
Psoriatic arthritis	2	11	236,414	21,492
Axial spondyloarthritis	3	16	191,383	11,961
Juvenile RA	1	2	151,004	75,502
Knee arthrosis	2	66	30,675	465
Steroid-induced osteoporosis	1	9	2,037	226

CT: Clinical Trials.

TABLE 3. Total cost avoidance of investigational drugs.

Investigational drug (ID)	No. patients	Total cost avoidance/ID (€)	%
Abatacept	21	969,930	34.47
Tocilizumab	63	592,466	21.06
Adalimumab	49	398,976	14.18
Etanercept	31	282,172	10.03
Infliximab	20	270,285	9.61
Anakinra	17	93,262	3.31
Golimumab	9	70,322	2.5
Rituximab	7	59,856	2.13
Certolizumab	5	43,608	1.55
Hyaluronic acid (intraarticular)	66	30,675	1.09
Zoledronic acid (intravenous)	9	2,037	0.07
Total	297	2,813,590	100

als (280 patients) were included that had investigational drugs for which there was a marketed alternative; the total cost avoidance ranged between €585,492 and €603,674 in 2000. The diseases with greater cost avoidance were multiple sclerosis and growth hormone deficiency.

In 37 oncology clinical trials (250 patients), Bredin et al.¹ analyzed cost avoidance at a Canadian center between the years 1992-2007, determining cost avoidance for the pharmacy and for the health system. Actual cost avoidance per patient ranged between \$11.74 and \$249,731.70. This study also calculated potential cost avoidance per patient, defined as the drug cost avoidance obtained if the patient remained on the trial for the duration specified in the protocol; this varied from \$14.14 to \$286,650.70.

Uecke et al.⁸ quantified the drug cost saving of clinical trials and analyzed the perceptions of researchers and hospital managers regarding clinical trials. 88 oncology studies were examined, involving 29 researchers at 11 hospitals in Germany between 2002 and 2005. They found a drug cost saving potential of 5.1 million euros compared to an actual cost saving of 1.5 million euros, and emphasized differences in perceptions of different aspects related to clinical trials between researchers and managers. Drug cost saving potential was calculated taking into account the projected number of patients, while actual drug saving

was calculated based on the number of patients included in each trial, as in our study.

The economic impact of the management of clinical trials at a French hospital in 1999 was assessed by Marion et al.,⁹ who evaluated the revenue generated for the pharmacy service in study fees (study initiation fee, per-dose dispensing fees, etc.), the cost avoidance of drugs provided free of charge by the sponsors, and the cost of staff salaries of the CT unit as well as the cost of managing the CT. These authors concluded that CT are profitable from both a scientific and an economic viewpoint, having earned a net profit of €306,308. In our study, we only evaluated actual drug cost avoidance and focused solely on rheumatology studies, thus our study is not strictly comparable to these other investigations. We have not found similar studies in which only rheumatology trials were assessed to allow direct comparison with our results.

A limitation of this study is that, only the direct cost of drugs has been taken into account. We did not consider other expenses such as those arising from the need for dosing under aseptic conditions (laminar flow cabinet) in the pharmacy service (dosification of abatacept, infliximab, rituximab and tocilizumab intravenous), salaries of personnel involved in the preparation or costs associated with drug administration, such as the hospital day unit (abatacept, infliximab, rituximab and tocilizumab), the

TABLE 4. Number of clinical trials initiated each year, average length of clinical trials and cost avoidance.

Initiation year (yr.)	No. CT	No. patients	CT average length (yrs.)	Average cost avoidance/CT* (€)	Total cost avoidance/initiation yr. (€)
2001	1	52	2	12,270	12,270
2002	4	37	2.25	51,111	204,443
2003	2	10	5.5	259,985	519,972
2004	1	2	7	151,004	151,004
2005	2	13	2.5	78,677	157,354
2006	3	25	1	35,316	105,948
2007	2	12	5 (1/2) (1/2 ongoing)	103,385	206,771
2008	3	22	2.67	96,916	290,748
2009	4	26	2 (3/4) (1/4 ongoing)	78,660	314,640
2010	8	39	1.6 (5/8) (3/8 ongoing)	53,797	430,376
2011	6	39	(6 ongoing)	50,958	305,749
2012	8	20	(8 ongoing)	14,289	114,315

CT: Clinical Trials; *: Through December 2012.

need for such special supplies as in-line filters, special syringes, etc. The estimated savings were calculated based on the actual doses received by each patient during the period 2001-2012. This limitation affected those trials where treatment was not completed by the end of the study time (19 of 44 clinical trials were not completed). Finally, cost avoidance was calculated by considering the current price of drugs involved, although at the time of the actual clinical trials some of these drugs were not available on the Spanish market.

In conclusion, 44 clinical trials that enrolled 297 patients allowed savings of €2,813,590 at our hospital because of free drugs provided by the sponsors. Considering that 19 of the 44 trials had not yet ended by December 2012, the potential cost avoidance for these, on completion, would exceed the estimated cost avoidance. Cost avoidance for investigational drugs is a tangible economic benefit of clinical trials, providing revenues for the hospital, both from revenues directly generated by each trial and from cost avoidance from the use of investigational drugs. The cost avoidance results obtained do not try to persuade researchers, managers or others agents involved, these results try to provide a broader knowledge of the economic aspects related to clinical trials. This view is somewhat biased in that patients benefitting from an experimental treatment in a clinical trial are likely to continue with the same treatment when the drug is available on the market even if a more cost effective and equally efficacious treatment is available.

Future studies should address the calculation of cost avoidance in investigational drugs from a broader perspective from the health system and even the patient. It would be interesting to carry out studies taking into account costs involved in clinical trials in all areas of the hospital. CP

REFERENCES

- Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2010; 31: 524-9.
- McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 40-3.
- LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 27-32.
- Corvaisier S, Ferry S, Rochefort F. Évaluation du coût médicamenteux évité lié à la gratuité du médicament pour essai Clinique. *Thérapie* 2003; 58: 353-60.
- Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, et al. Ensayos Clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 316-22.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2011. Available at: <www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2011.pdf> [Consulted: 13th May 2013].
- Shen LJ, Chou H, Huang CF, et al. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials* 2011; 32: 485-91.
- Uecke O, Reszka R, Linke J, et al. Clinical trials: considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev* 2008; 33: 103-12.
- Marion AC, Petiteau F, Etienne R, et al. Impact économique de la gestion pharmaceutique des essais cliniques. *J Pharm Clin* 2002; 20: 247-51.



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO ORIGINAL

Coste evitado en medicamentos de ensayos clínicos en cáncer de próstata

M. Calvin-Lamas^{a,*}, P. Portela-Pereira^b, M.T. Rabuñal-Alvarez^a, S. Martínez-Breijo^b,
M.I. Martín-Herranz^a y F. Gómez-Veiga^{b,c}

^a Servicio de Farmacia, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas. Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^b Servicio de Urología, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas. Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España

^c Servicio de Urología, Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

Recibido el 25 de febrero de 2015; aceptado el 6 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Beneficio económico;
Coste evitado;
Ensayos clínicos;
Medicamento en
investigación;
Cáncer próstata

Resumen

Objetivos: El impacto económico del cáncer de próstata es cada vez mayor, teniendo en cuenta el incremento de su incidencia y la mayor supervivencia de los pacientes. Los ensayos clínicos son esenciales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos, pero también pueden suponer un beneficio económico al evitar el coste derivado del fármaco. Nuestro objetivo es determinar el coste evitado en medicamentos en investigación en los ensayos clínicos en cáncer de próstata realizados en un período de 18 años en un centro de tercer nivel.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de prevalencia, con recogida de datos retrospectiva de los ensayos clínicos realizados en los que se utilizaron medicamentos comercializados actualmente. Se calculó el coste evitado durante el periodo de estudio (1996-2013).

Resultados: De los 18 ensayos clínicos realizados sobre cáncer de próstata se incluyeron en el presente trabajo 5 que cumplieron criterios de selección, todos ellos fase III, multicéntricos e internacionales y con fármacos actualmente comercializados. Incluyeron 136 pacientes. Se obtuvo un coste evitado global de 696.002 €, un coste medio evitado por ensayo clínico de 139.200 € y un coste medio evitado por paciente de 5.118 €.

Conclusiones: El coste evitado en medicamentos en investigación es un beneficio tangible de los ensayos clínicos, cuya realización supone una fuente de ingresos para el hospital, no solo por los generados directamente por cada ensayo. Los ensayos clínicos suponen un contexto excepcional para el avance en investigación clínica, así como un ahorro real para nuestro sistema sanitario.

© 2015 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.calvin.lamas@sergas.es (M. Calvin-Lamas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.05.002>

0210-4806/© 2015 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Economic benefits;
Cost avoidance;
Clinical trials;
Investigational drug;
Prostate cancer

Drug Cost Avoidance in Prostate Cancer Clinical Trials

Abstract

Objectives: Economic impact of prostate cancer is increasing in relation to its increased incidence and increased patient survival. Clinical trials are essential to evaluate the efficacy and safety of new treatments but may also result in economic benefits by avoiding the cost of the drug. Our objective is to determine the avoided cost in investigational drugs in clinical trials of prostate cancer conducted in a period of 18 years in a tertiary center.

Material and methods: We carried out an observational of prevalence study with retrospective collected data of clinical trials involving currently marketed drugs and cost avoidance during the study period (1996-2013) was calculated.

Results: We include in this review five clinical trials on prostate cancer that met selection criteria of 18 performed. All of them were phase III, multicenter, international and with current marketed drugs. 136 patients were included. Total cost avoidance of 696,002€ and an average cost avoidance by clinical trial of 139,200€ were obtained. Average cost avoidance per patient was 5,118€.

Conclusion: Cost avoidance in investigational drugs is a tangible benefit of clinical trials, whose realization is a source of economic benefits for the hospital, not only by directly generated by each trial. Clinical trials are an exceptional framework for progress in clinical research and real savings for the health system

© 2015 AEU. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El impacto derivado de la atención del cáncer supone una importante carga económica, tanto en su prevención como en su manejo¹. El cáncer de próstata es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes, siendo a nivel mundial la segunda neoplasia más frecuente en hombres, representando el 12% de los cánceres de nuevo diagnóstico en Europa² y estimándose una incidencia en el año 2012 de 27.853 casos diagnosticados en España³.

Los ensayos clínicos (EC) son esenciales para la evaluación de la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos. La participación en los mismos ofrece a los pacientes la oportunidad de acceder a terapias todavía no disponibles, además de contribuir al avance científico. Mientras que los beneficios intangibles son obvios para los pacientes, los investigadores y los gestores, los beneficios tangibles de llevar a cabo los EC no están tan ampliamente documentados⁴. Un beneficio económico de los EC, escasamente cuantificado, es el coste evitado en medicamentos como consecuencia de su aportación gratuita por los promotores.

El coste evitado se define como un gasto que se habría tenido que pagar si el paciente no participase en un EC con aportación gratuita de los medicamentos⁵⁻⁷. En el contexto actual de contención de costes, parece aconsejable conocer el coste evitado en medicamentos en investigación, que cada vez afectan a un mayor número de pacientes. En los últimos años se ha observado un incremento en el número de EC aprobados⁸, y según datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en el período 2009-2013 la situación en relación con la autorización de EC en España ha mostrado una tendencia bastante estable⁹.

En nuestro estudio, consideramos el coste evitado en medicamentos como el coste que supondrían esos

medicamentos para el sistema sanitario si los pacientes no se hubiesen incluido en un EC, independientemente de sus condiciones de dispensación y considerando los costes aplicables en cada caso.

Nuestro objetivo es determinar el coste evitado en medicamentos en investigación en EC en cáncer de próstata realizados por el servicio de urología de nuestro hospital, en un período de 18 años, desde la perspectiva del sistema nacional de salud.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de prevalencia, con recogida de datos retrospectiva de los EC en cáncer de próstata realizados por el servicio de urología en un complejo hospitalario universitario de tercer nivel (1.419 camas) en un área sanitaria de 557.357 habitantes, durante el período 1996-2013.

Los criterios de selección considerados fueron los siguientes:

Criterios de inclusión: EC iniciados en el período de estudio con medicamentos en investigación comercializados actualmente que permitan realizar una valoración económica directa.

Criterios de exclusión: EC con medicamentos en los que no es posible realizar valoración económica directa y EC sin pacientes incluidos.

Las fuentes de datos utilizadas fueron los archivos de cada EC, el aplicativo informático de gestión de EC del servicio de farmacia, la base de datos BotPlus[®] para determinar el precio de venta al público de cada medicamento (PVP) y el aplicativo informático de gestión del servicio de farmacia para determinar el precio de adquisición de los medicamentos de uso hospitalario y diagnóstico hospitalario

Tabla 1 Condiciones de dispensación y años de desarrollo de los EC

Medicamento en investigación	Condiciones de dispensación	Años de desarrollo del EC	Año utilizado para la estimación del precio del medicamento
Denosumab (+ suplementos calcio/vitamina D)	Diagnóstico hospitalario con dispensación hospitalaria	2006 ^a	2013
Triptorelina	Aportación reducida	2010-2013	2010
Ácido zoledrónico (+ suplementos calcio/vitamina D)	Uso hospitalario	2004 ^b	2003
Leuprorelina	Aportación reducida	2006-2013	2005
Bicalutamida	Aportación reducida	1996-2008	2010

^aEC no finalizado con pacientes en tratamiento en diciembre de 2013.

^bEC no finalizado sin pacientes en tratamiento en diciembre de 2013.

con dispensación hospitalaria (precio de venta laboratorio: PVL).

Datos registrados: título del EC, código del protocolo, fase, promotor, enmascaramiento, ámbito, medicamentos en investigación, esquema y duración del tratamiento, fecha de inicio y fecha de fin del EC, condiciones de dispensación y año de comercialización del medicamento en investigación.

Para el cálculo del coste evitado se analizaron los siguientes aspectos:

1. Medicamento/s en investigación, esquema y duración del tratamiento.
2. Número de pacientes incluidos y envases dispensados.
3. Cálculo de costes de los medicamentos, según PVP vigente en España en el año de comercialización del medicamento. En los medicamentos de dispensación hospitalaria se obtuvo el PVL, al cual se realizaba la adquisición desde el servicio de farmacia.
4. Cálculo del coste total evitado durante el período de estudio, coste medio evitado por EC y coste medio evitado por paciente.

En los EC no finalizados en diciembre de 2013, se consideró únicamente el coste evitado real durante el período 1996-2013, en función de los envases dispensados a los pacientes.

Resultados

Durante el período estudiado el servicio de urología llevó a cabo 18 EC en cáncer de próstata. Fueron excluidos de nuestro estudio 13/18: 11 por imposibilidad para realizar una valoración económica directa, ya que ninguno de los medicamentos investigados está comercializado actualmente, y 2 porque no se había incluido ningún paciente.

Los 5 EC incluidos eran estudios fase III, multicéntricos, internacionales, 4 promovidos por la industria farmacéutica y uno por la *European Association of Urology*, 3 abiertos y 2 doble ciego. En todos los casos los medicamentos en investigación 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 coste evitado.

En los 5 EC estudiados se incluyeron 136 pacientes, siendo 27 la media de pacientes por EC (rango 8-48).

El coste evitado global fue de 696.002 €. El coste medio evitado por EC fue de 139.200 €, en un rango de 4.516-377.356 €. El coste medio evitado por paciente incluido supuso 5.118 € (565-12.585 €).

En la tabla 1 se describen los medicamentos en investigación, las condiciones de dispensación, los años de desarrollo de los EC y el año de comercialización.

La tabla 2 recoge los medicamentos en investigación y los costes evitados por EC y por paciente. Se indica también el número de pacientes incluidos por EC y el número de envases dispensados. Este número se calculó considerando las presentaciones comerciales disponibles en el mercado, en el caso de que estas no coincidiesen exactamente con las utilizadas en los EC. Los comprimidos de bicalutamida 150 mg se dispensaban en frascos de 112 comprimidos para 3 meses de tratamiento, considerando para los costes la dispensación de 3 envases de 30 comprimidos.

Discusión

El impacto derivado del coste médico del cáncer es importante, suponiendo solo en Estados Unidos aproximadamente 125 billones de dólares en 2010¹⁰. La tendencia actual en el cáncer de próstata es hacia el aumento de su incidencia y al descenso de la mortalidad, pero a pesar de ello se trata de la segunda neoplasia en mortalidad después del carcinoma broncopulmonar¹¹.

Wilson¹² en 2007 encontró un coste total promedio para 5 años de tratamiento de cáncer de próstata de 42.570 \$, variando desde los 5.843 \$ anuales, para pacientes en vigilancia activa, a 12.590 \$ para pacientes tratados con terapia de deprivación androgénica. Los pacientes sometidos a terapia de deprivación androgénica pueden repercutir significativamente, desde el punto de vista económico sobre el sistema de salud, de una forma casi 2 veces superior a aquellos que no reciben este tipo de tratamiento¹³, por los fármacos y por las posibles complicaciones óseas, ya que necesitarán otras medidas terapéuticas con un coste añadido.

Tabla 2 Descripción de costes calculados

Medicamento en investigación	N.º pacientes	N.º envases dispensados	Coste total evitado/EC	Coste medio evitado/paciente
Denosumab (+ suplementos calcio/vitamina D)	19	603 (+ 211)	132.772 €	6.988 €
Triptorelina	8	8	4.516 €	565 €
Ácido zoledrónico (+ suplementos calcio/vitamina D)	48	302 (+ 1.007)	85.500 €	1.781 €
Leuprorelina	31	265	95.677 €	3.086 €
Bicalutamida	30	2016	377.536 €	12.585 €

El coste evitado total de 696.002€ parece una cifra modesta si se considera que se alcanzó a lo largo de 18 años, pero valorando el ahorro medio evitado por paciente, 5.118€, no es una cifra despreciable, teniendo en cuenta el contexto económico actual. Como se puede observar en la tabla 2 existe un rango muy amplio tanto en el coste medio evitado por paciente como en el coste medio evitado por EC, por lo que quizá los resultados medios de estas variables no sean realistas. Desde nuestro punto de vista estos datos deben servir para conocer un poco más algunos aspectos económicos implicados en los EC, y no para tratar de persuadir para su realización a los agentes involucrados en los mismos, que como es bien sabido aporta otras ventajas tanto para pacientes como para investigadores, centros implicados y comunidad científica en general.

Todos los medicamentos investigados en los EC incluidos en nuestro estudio están comercializados en España, financiados por el sistema sanitario público, son de dispensación con receta médica en oficina de farmacia y de aportación reducida para los pacientes, excepto el ácido zoledrónico que es de uso hospitalario y el denosumab 120 mg vial que es de diagnóstico hospitalario y dispensación hospitalaria. Por tanto, los costes que asumiría el sistema sanitario público, en el caso de pacientes no incluidos en EC, serían para ácido zoledrónico y denosumab el PVL y para los demás el PVP, menos la aportación del paciente. En 2015 para los medicamentos de dispensación en oficina de farmacia el paciente asume un coste en función de sus ingresos anuales, y en el caso de los medicamentos de aportación reducida, el 10% del precio del medicamento, hasta un máximo de 4,24€ por envase dispensado (este límite máximo es fijado anualmente por el Sistema Nacional de Salud). En nuestro estudio no hemos tenido en cuenta las aportaciones de los pacientes, por lo que el coste evitado real para el sistema sanitario sería ligeramente inferior al calculado.

Se han publicado estudios^{14,15} que analizan los costes de EC, algunos en comparación con los costes de los cuidados estándar. Existen datos que señalan que el coste de incluir a un paciente en un EC (considerando todos los costes: pruebas diagnósticas, consultas médicas, etc.) es superior al del tratamiento estándar, sin embargo en el caso de los EC financiados por la industria los costes derivados del estudio son asumidos por el promotor, suponiendo un ahorro para el centro participante.

En el estudio de Grossi¹⁶ cuantificaron los costes evitados en antineoplásicos utilizados en cáncer de pulmón

microcítico, no microcítico y mesotelioma pleural maligno. La participación de 44 pacientes en EC con aportación gratuita de los medicamentos supuso un ahorro del 30% (243.154€) del coste total de los antineoplásicos utilizados en estas patologías para el sistema público de salud italiano. Diferentes autores describen también ahorros derivados del suministro gratuito de los fármacos por los promotores de los EC^{5,7,17-20}. McDonagh⁵ muestra un coste evitado de 2.881.113 \$ en 2 años en 72 EC, considerando solo las dosis de medicamento activo, no las de placebo, a diferencia de nuestro estudio en el que hemos valorado ambos costes como tratamiento activo (medicación experimental y placebo). En nuestro caso, 2 de los 5 EC incluidos eran doble ciego, y se han contabilizado todas las dosis dispensadas (medicación activa y placebo), al igual que en el estudio realizado por Lafleur⁶. Esto se realizó así con base en que si el paciente no estuviese incluido en el ensayo sería tratado con medicación activa, cuyo coste sería asumido por el sistema sanitario.

Bredin analizó el coste evitado en 37 EC de oncología (250 pacientes) entre los años 1992-2007 en un centro en Canadá⁴. El coste medio real evitado por paciente osciló entre 11,74-249.731,70 \$, mientras que el mismo coste potencial varió entre 14,14-286.650,70 \$. El coste potencial corresponde a lo que se evitaría si cada paciente permaneciese en el estudio la duración especificada en el protocolo. En nuestro caso hemos considerado las dispensaciones reales de medicamentos mientras los pacientes estuvieron incluidos en los EC.

Entre las limitaciones de nuestro estudio podemos señalar que 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. Queremos resaltar que la cuantificación de los costes evitados en medicamentos es una evaluación parcial de los aspectos económicos relacionados con el desarrollo de los EC. Para una evaluación económica con un mayor impacto y rigor científico sería necesario el abordaje de todos los costes implicados, tales como costes derivados de pruebas diagnósticas, de imagen, de laboratorio, coste de las consultas médicas, de enfermería, comparación con el coste de los cuidados estándar, etc., lo que sin duda entraña una gran complejidad.

Este trabajo pretende proporcionar un conocimiento más amplio de los aspectos económicos relacionados con los EC. Somos conscientes de que es una visión limitada, ya que

en ocasiones el paciente inicia el tratamiento en un EC y una vez finalizado este continúa con el mismo tratamiento comercial, cuando tal vez podría tratarse con otra opción terapéutica más eficiente. En este sentido, Santolaya²¹ valoró el tratamiento antirretroviral en 61 pacientes incluidos en EC, antes y después de su inclusión, y concluyó que la participación en EC o acceso expandido generaba un coste adicional una vez finalizado el estudio, ya que el coste del tratamiento al finalizar el estudio era superior al del tratamiento que el paciente recibía previamente.

En conclusión, en nuestro hospital 5 EC con 136 pacientes han permitido evitar un gasto al sistema sanitario de 696.002 € como consecuencia de los medicamentos aportados gratuitamente por los promotores. Los EC suponen un contexto excepcional para el avance en investigación clínica, así como un ahorro real para nuestro sistema sanitario.

En futuros estudios sería interesante abordar el cálculo de todos los costes derivados de la realización de EC en las diferentes áreas implicadas en el hospital (radiología, laboratorio, etc.).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: A population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14:1165–74.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Combergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H. 25 Urology Units, Asociación Española de Urología, Cantalapiedra A, Pedrosa E. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU Int*. 2012;110:E701–6.
4. Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2010;31:524–9.
5. McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health-Syst Pharm*. 2000;57:40–3.
6. LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health-Syst Pharm*. 2004;61:27–32.
7. Corvaisier S, Ferry S, Rochefort F. Évaluation du coût médicamenteux évité lié à la gratuité du médicament pour essai clinique. *Thérapie*. 2003;58:353–60.
8. Serrano Castro MA, Labrador Cañadas MV, González Colaço C, Vargas Castrillón E. Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008. *Med Clin*. 2010;134:316–22.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2013 [consultado 8 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/memoria/docs/memoria-2013.pdf>
10. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:117–28.
11. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9–29.
12. Wilson LS, Tesoro R, Elkin EP, Sadetsky N, Broering JM, Latini DM, et al. Cumulative cost pattern comparison of prostate cancer treatments. *Cancer*. 2007;109:518–27.
13. Krupski TL, Foley KA, Baser O, Long S, Macarios D, Litwin MS. Health care cost associated with prostate cancer, androgen deprivation therapy and bone complications. *J Urol*. 2007;178:1423–8.
14. Jones B, Syme R, Eliasziw M, Eigel BJ. Incremental costs of prostate cancer trials: Are clinical trials really a burden on a public payer system. *Can Urol Assoc J*. 2013;7:E231–6.
15. Godman DP, Berry SH, McCabe MS, Kilgore ML, Potosky AL, Schoenbaum ML, et al. Incremental treatment costs in National Cancer Institute-sponsored clinical trials. *JAMA*. 2003;289:2970–7.
16. Grossi F, Genova C, Diaz Gaitan N, 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*. 2013;81:236–40.
17. García-Pavía P, García Pérez D, García Rodríguez J, González-Mirelis J, García Puig J. Ahorro derivado de la participación en ensayos clínicos. *Rev Clin Esp*. 2002;202:66–72.
18. Izquierdo Alonso JL, Fernández Francés J, Almonacid Sánchez C, Gutiérrez Vicente M. Variación del gasto sanitario por la participación de pacientes en ensayos clínicos. Estudio piloto en asma bronquial. *Rev Patol Respir*. 2009;12:15–8.
19. Shen LJ, Chou L, Huang CF, Chou GM, Chan WK, Wu FL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials*. 2011;32:485–91.
20. Liniker E, Harrison M, Weaver JM, 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*. 2013;109:2051–7.
21. Santolaya Perrín R, García López FJ. Incremental drug treatment cost in hiv-positive patients in industry-sponsored clinical trials. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1586–91.