



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia**  
**Universitat Autònoma de Barcelona**  
**Programa de Doctorat en Farmacologia**

# **Evaluación del impacto económico de los Ensayos Clínicos con medicamentos en un hospital universitario de segundo nivel**

Memoria presentada por Irene López Rico para optar al título de doctora  
en Farmacología por la Universitat Autònoma de Barcelona

Directora:

Dra Roser Vives Vilagut

Professora Associada

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Universitat Autònoma de Barcelona



# Universitat Autònoma de Barcelona

## Programa de doctorado en Farmacología

Departamento de Farmacología, de Terapéutica y de Toxicología

Roser Vives Vilagut, profesora asociada de la Unitat de Farmacologia Parc Taulí del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, como directora,

Caridad Pontes García, profesora asociada y responsable de la Unitat de Farmacologia Parc Taulí del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, como tutora,

Certificamos:

Que la memoria titulada "Evaluación del impacto económico de los Ensayos Clínicos con medicamentos en un hospital universitario de segundo nivel" presentada por Irene López Rico para optar al grado de doctor se ha realizado bajo nuestra dirección y tutela, y es conforme para su presentación, lectura y defensa ante el tribunal correspondiente.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Barcelona a de junio de 2021.

Firmas:

Dra Roser Vives Vilagut

Dra. Caridad Pontes García



*“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente como la capacidad de investigar de forma sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida”.*

Marco Aurelio



## **Agradecimientos**



Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración y el apoyo de muchos profesionales y seres queridos en especial quería agradecer:

A mi directora de tesis Roser Vives, por confiar en mí en este proyecto y darme esta oportunidad, no habría podido hacerlo sin su apoyo.

A todos mis compañeros de ensayos clínicos, compañeros de farmacia, investigadores, coordinadores, enfermería... por su profesionalidad, su trabajo diario, esa gran labor tan pocas veces reconocida. Este trabajo es un reflejo de tantos años de esfuerzo y dedicación y sin duda no habría sido posible sin todos y cada uno de ellos.

Al Dr. Morón por sus conocimientos siempre a mi disposición, sus bases de datos, su predisposición siempre a escucharme, a hacerme razonar, a discutir conmigo y sobre todo por su colaboración en la elaboración del programa de facturación desarrollado a partir de este trabajo.

A Miguel Ángel Ruiz, del departamento de contabilidad analítica por su trabajo en la catalogación de las instalaciones de ensayos clínicos y su soporte continuo en todos los aspectos relacionados con la estimación de costes de este trabajo.

A Roser Renom por dedicarme su tiempo enseñándome y ayudándome a comprender el programa de facturación.

Sobretudo y en especial a mis padres, mi hermano, mis abuelos. Llegar hasta aquí sólo ha sido posible gracias a su inestimable apoyo, por haberme enseñado a luchar, trabajar duro, no rendirme y cogerme de la mano para levantarme en cada tropiezo.

A todos los que me han ayudado, me han apoyado y han estado a mi lado, muchas, gracias.



**Resumen**



El presente estudio pretende estimar el impacto económico que conlleva la realización de ensayos clínicos en un centro hospitalario tanto en coste evitado de medicación como en procesos asistenciales y su impacto sobre los servicios implicados, en concreto en el servicio de farmacia, comparando la actividad realizada por dicho servicio y el sistema actual de facturación al promotor.

Para ello se ha procedido a la realización de un estudio observacional retrospectivo de 5 años para estimar el impacto económico de los ensayos en el centro hospitalario y en el servicio de farmacia. Se han establecido dos protocolos de estimación de costes para ambos grupos y se han aplicado a los EC iniciados entre 2014 y 2018 independientemente del tipo de promotor, especialidad y número de pacientes incluidos.

El protocolo referente al impacto a nivel de centro hospitalario se ha basado en el cálculo tanto de los costes referentes a los procedimientos de los pacientes incluidos como de la medicación, diferenciando los costes de un paciente estándar a los de un paciente incluido en el EC y comparándolo con los costes asumidos por el promotor de la investigación.

El protocolo aplicado al servicio de farmacia se ha basado en la asignación de costes directos (recepción, y mantenimiento de la medicación, preparación, devolución y destrucción y visitas de monitorización) e indirectos (instalaciones, recursos del área de EC y coste del personal de soporte).

Se han estudiado un total de 62 ensayos para evaluar el impacto a nivel hospitalario, que incluyeron 318 pacientes. La participación de éstos ha generado un coste real en procedimientos para el centro de 620.271,87€, de los cuales, 251.320,53€ corresponden al exceso generado por los procedimientos extras de los ensayos. Los pagos de los promotores de la investigación, a excepción de los grupos cooperativos, han compensado todos los costes incurridos, generando unos ingresos totales al centro de 2.300.542,67€ que se han distribuido entre los diferentes servicios implicados en la actividad del ensayo. En cuanto a los costes relativos a la medicación de estudio, la participación ha supuesto un ahorro al sistema nacional de salud de 593.026,08€, 517.791,64€ correspondientes a medicación de uso y dispensación hospitalaria y 75.234,44€ a la medicación dispensada a través del sistema de prescripción de receta y dispensación en farmacia comunitaria.

En cuanto a la evaluación a nivel del servicio de farmacia, se han incluido un total de 134 EC en el estudio. El coste resultante de toda la actividad ha sido de 207.372,95 € y el importe real facturado al promotor 149.128,93€; lo cual ha supuesto una diferencia negativa de 58.244,02€

para este servicio. De dicha diferencia, los EC finalizados sin pacientes, un 33,6%, no han generado percepción económica y han sido los responsables del 57,45% del déficit.

El coste promedio para el SF de un ensayo finalizado sin pacientes fue de 875€, importe considerado como coste inicial de apertura de ensayo. En caso de los ensayos de oncología, se ha definido un pago de 1.100€, justificado por el elevado porcentaje tanto de ensayos finalizados sin pacientes (38%) como de ensayos de grupos cooperativos que no aportaban compensación económica (20%).

De la realización de ensayos se deriva una buena relación coste beneficio para la sanidad pública en términos generales y en concreto en nuestro centro hospitalario. Se demuestra que la participación en 62 ensayos clínicos ha supuesto un beneficio para nuestra institución valorado en 2.818.334,31€, procedente del coste evitado en medicación y el sistema de reembolso por parte del promotor por paciente reclutado.

A excepción de los ensayos con promotor no comercial, el pago por paciente incluido que asume el promotor no sólo compensa el coste de los procedimientos extra generados por la inclusión en el ensayo, sino que cubre el coste de los procedimientos estándar de dicho paciente.

En cuanto al servicio de farmacia, una facturación a promotor basada en los costes generados por cada EC cubriría los gastos generados por los EC ya que el sistema actual de pago por paciente incluido no lo hace. Además, instaurar un pago inicial por apertura de EC cubriría los gastos en caso de que finalmente no se incluyan pacientes en el EC.

Palabras clave: Ensayo clínico, impacto económico, servicio de farmacia, ahorro de medicación, facturación

El present estudi pretén estimar l'impacte econòmic que comporta la realització d'assajos clínics en un centre hospitalari tant en cost evitat de medicació com en processos assistencials i el seu impacte sobre els serveis implicats, en concret en el servei de farmàcia, comparant l'activitat realitzada per aquest servei i el sistema actual de facturació al promotor.

Per això, s'ha procedit a la realització d'un estudi observacional retrospectiu de 5 anys per a estimar l'impacte econòmic dels assajos en el centre hospitalari i en el servei de farmàcia. S'han establert dos protocols d'estimació de costos per a tots dos grups i s'han aplicat als assajos iniciats entre 2014 i 2018 independentment de la mena de promotor, especialitat i nombre de pacients inclosos.

El protocol referent a l'impacte a nivell de centre hospitalari s'ha basat en el càlcul tant dels costos referents als procediments dels pacients inclosos com de la medicació, diferenciant els costos d'un pacient estàndard als d'un pacient inclòs a l'assaig clínic i comparant-lo amb els costos assumits pel promotor de la recerca.

El protocol aplicat al servei de farmàcia s'ha basat en l'assignació de costos directes (recepció, i manteniment de la medicació, preparació, devolució i destrucció i visites de monitoratge) i indirectes (instal·lacions, recursos de l'àrea d'assajos i cost del personal de suport).

S'han estudiat un total de 62 assajos per a avaluar l'impacte a nivell hospitalari, que van incloure 318 pacients. La participació d'aquests ha generat un cost real en procediments per al centre de 620.271,87€, dels quals, 251.320,53€ corresponen a l'excés generat pels procediments extres dels assajos. Els pagaments dels promotors de la recerca, a excepció dels grups cooperatius, han compensat tots els costos incorreguts, generant uns ingressos totals al centre de 2.300.542,67€ que s'han distribuït entre els diferents serveis implicats en l'activitat de l'assaig. Quant als costos relatius a la medicació d'estudi, la participació ha suposat un estalvi al sistema nacional de salut de 593.026,08€, 517.791,64€ corresponents a medicació d'ús i dispensació hospitalària i 75.234,44€ a la medicació dispensada a través del sistema de prescripció de recepta i dispensació en farmàcia comunitària.

Quant a l'avaluació a nivell del servei de farmàcia, s'han inclòs un total de 134 assajos en l'estudi. El cost resultant de tota l'activitat ha estat de 207.372,95 € i l'import real facturat al promotor 149.128,93€; la qual cosa ha suposat una diferència negativa de 58.244,02€ per a aquest servei. D'aquesta diferència, els assajos finalitzats sense pacients, un 33,6%, no han generat percepció econòmica i han estat els responsables del 57,45% del dèficit.

El cost mitjà per al servei de farmàcia d'un assaig finalitzat sense pacients va ser de 875€, import considerat com a cost inicial d'obertura d'assaig. En cas dels assajos d'oncologia, s'ha definit un pagament de 1.100€, justificat per l'elevat percentatge tant d'assajos finalitzats sense pacients (38%) com d'assajos de grups cooperatius que no aportaven compensació econòmica (20%).

De la realització d'assajos es deriva una bona relació cost benefici per a la sanitat pública en termes generals i en concret en el nostre centre hospitalari. Es demostra que la participació en 62 assajos clínics ha suposat un benefici per a la nostra institució valorat en 2.818.334,31€, procedent del cost evitat en medicació i el sistema de reemborsament per part del promotor per pacient reclutat.

A excepció dels assajos amb promotor no comercial, el pagament per pacient inclòs que assumeix el promotor no sols compensa el cost dels procediments extra generats per la inclusió en l'assaig, sinó que cobreix el cost dels procediments estàndard d'aquest pacient. En relació al servei de farmàcia, una facturació a promotor basada en els costos generats per cada assaig cobriria les despeses generades per aquests, ja que el sistema actual de pagament per pacient inclòs no ho fa. A més, instaurar un pagament inicial per obertura d'assaig cobriria les despeses en cas de que finalment no s'incloguessin pacients.

Paraules clau: Assaig clínic, impacte econòmic, servei de farmàcia, estalvi de medicació, facturació.

The present study aims to estimate the cost of conducting clinical trials in a university hospital in both avoided cost of medication and patient management processes. Moreover, specifically, to estimate the cost of the hospital pharmacy's participation in clinical trials and compare it to the amount received in compensation from sponsors.

A retrospective observational study analysing data from five years (2014-2018) was carried out to estimate the economic impact of the trials in the hospital and the pharmacy service. We established two cost estimation protocols for both groups. We calculated the cost to the departments and the compensation received both overall and based on the type of sponsor, the clinical department involved in the trial and the number of patients included.

The protocol applied to the hospital calculated the procedures of patients included in a clinical trial (medication and care processes). It was differentiated the cost of a standard patient from the patient included in the protocol, and it was compared with the costs assumed by the sponsor.

The protocol applied to the pharmacy service was based on the allocation of direct costs related to the area's activity (reception, maintenance, preparation, return or destruction of medication and monitoring visits) and indirect costs (facilities, resources of the area and support staff).

A total of 62 trials, involving 318 patients, were included to estimate the impact on the hospital's costs. Participation in these trials has generated real procedures' costs for the centre of €620,271.87; of which €251,320.53 correspond to the excess generated by the extra procedures of the trials. The payments of the research promoters, with the exception of the non-commercial sponsor, have offset all the costs incurred. The clinical trials' activity has generated a total income to the centre about €2,300,542.67 distributed in the different services involved in these activities.

As for the costs related to study medication, the participation has meant a saving cost to the National Health System of €593,026.08; €517,791.64 corresponding to medication used and dispensed at the hospital, and €75,234.44 to medication dispensed at community pharmacies.

A total of 134 trials were included to evaluate the impact on the pharmacy service. The costs for the service of the entire activity was €207,3772.95 and the amount invoiced to the sponsor was €149,128.93; which has made a negative difference of €58,244.02.

Trials ending without recruiting patients (33.6%) and without compensation accounted for 57.45% of the deficit. The mean cost of trials ending without recruiting patients was €875. We plan to charge a reimbursable setup fee for opening clinical trials to safeguard against these

losses. €875 for trials in all departments except oncology; €1,100 for oncology justified by the high percentage of both completed trials without patients (38%) and non-commercial sponsor that did not provide economic compensation (20%).

A good cost-benefit ratio for public health in general terms and specifically in our hospital is derived from conducting trials. It has shown that participation in 62 trials has represented a benefit for our institution valued at €2,818,334.31, derived from the avoided cost of medication and the reimbursement system by the sponsor.

Except for trials of a non-commercial sponsor, the payment per patient assumed by the sponsor not only assumes the cost of the extra procedures generated by the trial but also covers the cost of the standard procedures.

However, in the pharmacy service billing sponsors based on costs incurred for each trial would be a fairer system than the current approach based on payment for included patients. Establishing an initial fee would make up for losses from trials that fail to recruit any patients.

Keywords: clinical trial; health care economics and organizations; pharmacy service; medication cost savings; billing; economics, pharmaceutical.

## Índice



Resumen.....	11
Índice.....	19
LISTA DE TABLAS.....	27
LISTA DE FIGURAS.....	31
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	35
1. Introducción.....	39
1.1. La investigación biomédica.....	41
1.2. La investigación clínica con medicamentos.....	43
1.3. ¿Qué es un ensayo clínico con medicamentos?.....	43
1.4. Fases de la investigación clínica con medicamentos.....	46
1.5. Aspectos éticos en la realización de los EC.....	51
1.6. Legislación aplicable a los EC.....	52
1.7. Agentes implicados en los Ensayos Clínicos y sus responsabilidades.....	54
1.7.1. Autoridades regulatorias.....	55
1.7.2. Promotores de la investigación.....	56
1.7.3. Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm).....	57
1.7.4. Investigadores principales y personal de apoyo: Coordinadores, CTA, y Data Entry 58	
1.7.5. Servicios colaboradores: Servicio de Farmacia.....	64
1.7.6. Contract Research Organization (CRO) y Monitores.....	69
1.7.7. Sujetos participantes en el EC.....	72
1.7.8. Institutos de investigación de los centros hospitalarios participantes.....	73
1.8. ¿Qué implica la realización de Ensayos Clínicos para los Centros Hospitalarios?.....	73
1.8.1. Procedimientos clínicos.....	73
1.8.2. Medicación de ensayo clínico.....	74
1.8.3. Instalaciones y personal de Ensayo Clínico en el centro.....	76
1.8.3.1. Instalaciones Servicio de Farmacia.....	77

1.9.	Remuneración por la participación en Ensayos Clínicos .....	78
1.10.	Ensayos Clínicos, hablemos de cifras .....	81
1.10.1.	Nivel mundial .....	81
1.10.2.	Europa .....	82
1.10.3.	España .....	85
2.	Hipótesis y objetivo .....	87
2.1.	Hipótesis.....	89
2.2.	Objetivos .....	89
2.2.1.	Objetivo General: .....	89
2.2.2.	Objetivos Específicos:.....	89
2.2.2.1.	Objetivos referentes a la participación en EC a Nivel Hospitalario.....	89
2.2.2.2.	Objetivos referentes a la participación en EC en el Servicio de Farmacia ..	90
3.	Metodología .....	91
3.1.	Diseño del estudio.....	93
3.2.	Criterios de inclusión.....	93
3.3.	Criterios de exclusión .....	94
3.4.	Protocolo estimación de costes (PEC) del impacto económico de un EC en el centro	95
3.4.1.	Valoración de recursos sanitarios .....	95
3.4.2.	Valoración de los costes de medicación .....	101
3.4.3.	Anonimización de datos .....	103
3.4.4.	Cuaderno de recogida de datos .....	104
3.4.5.	Análisis de los datos .....	104
3.4.7.	Análisis de sensibilidad.....	105
3.5.	Protocolo estimación de costes referentes a la actividad del Servicio de Farmacia	106
3.5.7.	Costes directos .....	107
3.5.8.	Costes fijos o indirectos .....	113
3.5.9.	Análisis de los datos .....	119

3.6.	Aspectos éticos.....	120
4.	Resultados .....	121
4.1.	Resultados referentes a la participación en EC a nivel hospitalario .....	123
4.1.2.	Impacto económico relacionado con los procesos asistenciales de los pacientes. .	128
4.1.2.	Impacto económico relacionado con la medicación.....	139
4.1.2.1.	Servicio de Pediatría.....	147
4.1.2.2.	Impacto de la continuidad de los tratamientos en el centro hospitalario una vez finalizado el EC .....	150
4.1.3.	Análisis de sensibilidad.....	152
4.2.	Resultados referentes a la participación en EC en el SF .....	158
4.2.2.	Ensayos Clínicos activos durante el periodo de estudio .....	158
4.2.2.	Ensayos Clínicos incluidos en el análisis.....	163
4.2.3.	Impacto económico de los EC con inclusión de pacientes en los costes del SF	166
4.2.4.	Impacto económico de los EC sin inclusión de pacientes .....	169
4.2.5.	Pago inicial por apertura de EC .....	173
4.2.6.	Programa de facturación.....	174
5.	Discusión .....	179
5.1.	Discusión del impacto económico de los Ensayos Clínicos en el Centro Hospitalario	183
5.1.1.	Impacto económico relacionado con los procesos asistenciales de los pacientes	183
5.1.2.	Impacto económico relacionado con la medicación.....	186
5.1.2.1.	Impacto de la continuidad de los tratamientos una vez finalizado el EC..	191
5.1.3.	Sistemas distribución de pagos basados en porcentajes .....	194
5.1.3.1.	Servicios e Investigadores principales.....	194
5.1.3.2.	Fundación de Investigación.....	196
5.1.3.3.	Centro Hospitalario .....	197

5.1.4.	Limitaciones de la estimación del impacto a nivel hospitalario.....	199
5.1.4.1.	Validación del estudio .....	199
5.1.4.2.	Alcance del estudio .....	199
5.1.4.3.	Inclusión de Ensayos Clínicos .....	200
5.1.4.4.	Coste de procedimientos .....	200
5.1.4.5.	Acceso a las cuentas de los Investigadores.....	201
5.1.4.6.	Valoración de los costes estructurales y actividad secundaria a la atención del paciente de Ensayo Clínico.....	202
5.2.	Discusión impacto económico de los Ensayos Clínicos en el Servicio de Farmacia ..	203
5.2.1.	Sistema actual de percepción económica en el Servicio de Farmacia .....	203
5.2.2.	Evaluación de los costes del Servicio de Farmacia.....	204
5.2.3.	Impacto económico de los Ensayos Clínicos con inclusión de pacientes.....	205
5.2.4.	Impacto económico de los Ensayos Clínicos sin inclusión de pacientes .....	205
5.2.5.	Cálculo de los costes de la actividad generada por el Área de Ensayos Clínicos y cartera de servicios .....	207
5.2.6.	Pago inicial por apertura de Ensayos Clínicos .....	208
5.2.7.	Programa de facturación.....	209
5.2.8.	Limitaciones del estudio a nivel del Servicio de Farmacia .....	209
5.2.8.1.	Validación del estudio .....	209
5.2.8.2.	Inclusión de Ensayos clínicos.....	210
5.2.8.3.	Cartera de servicios .....	210
5.2.8.4.	Implementación del sistema de facturación propuesto .....	211
6.	Conclusiones.....	213
7.	Bibliografía .....	217
8.	Anexos.....	227
8.1.	Anexo 1. Formulario de extracción de datos EC a nivel hospitalario por EC .....	229

8.2.	Anexo 2. Formulario de extracción de datos EC a nivel hospitalario por paciente ..	230
8.3.	Anexo 3. Memoria actividad Área EC del SF en 2018 .....	231
8.4.	Anexo 4. Gasto de instalaciones del SF para el año 2018 .....	238
8.5.	Anexo 5. Formulario de extracción de datos EC para el cálculo de costes en el Servicio de Farmacia .....	241
8.6.	Actividad generada por los Servicios con inclusión de pacientes .....	242
8.6.1.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Anestesiología y Reanimación y los costes asociados.....	242
8.6.2.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cardiología y los costes asociados	243
8.6.3.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cirugía general y digestiva y los costes asociados.....	244
8.6.4.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cirugía general y los costes asociados	245
8.6.5.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de COT y los costes asociados	246
8.6.6.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Críticos y los costes asociados	247
8.6.7.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Dermatología y los costes asociados	248
8.6.8.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Digestivo y los costes asociados .....	249
8.6.9.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Endocrinología y nutrición y los costes asociados .....	250
8.6.10.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Hematología y los costes asociados .....	251
8.6.11.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Medicina interna y los costes asociados .....	252
8.6.12.	Descripción de la actividad generada por el Servicio de Nefrología y los costes asociados .....	253

8.6.13. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Neumología y los costes asociados.....	254
8.6.14. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Oncología y los costes asociados.....	255
8.6.15. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Pediatría y los costes asociados.....	256
8.6.16. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Reumatología y los costes asociados.....	257
8.6.17. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Salud Mental y los costes asociados.....	258
8.6.18. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Urología y los costes asociados.....	259

## **LISTA DE TABLAS**



Tabla 1: Número de EC y de pacientes incluidos por servicio y patología.....	124
Tabla 2 Relación entre el número de EC incluidos, pacientes y tipos de promotor que realizan la investigación.....	127
Tabla 3 Relación entre los costes teóricos de los pacientes estándar, por protocolo y asumido por promotor por EC y servicio .....	130
Tabla 4 Relación entre los costes reales de los pacientes dentro de EC, exceso de costes generados para el centro y la retribución del promotor por servicio y EC.....	133
Tabla 5 Distribución de pagos entre los diferentes participantes a partir de la retribución del promotor .....	136
Tabla 6 Relación del coste de medicación por EC, costes evitados a nivel hospitalario y costes evitados a nivel de atención primaria .....	140
Tabla 7 Relación del coste de medicación respecto al coste total de asistencia de un paciente en EC.....	146
Tabla 8 Distribución consumo de fármacos por pacientes en fibrosis quística por grupos terapéuticos .....	149
Tabla 9 Número de EC y de pacientes incluidos en los estudios en función del tratamiento previo con terapias biológicas.....	151
Tabla 10 Comparación exceso de costes según procedimientos teóricos frente a los procedimientos reales.....	153
Tabla 11 Comparación costes evitados teóricos en medicación frente a los costes evitados reales .....	155
Tabla 12 Clasificación de los EC incluidos en la revisión de los criterios de inclusión en función del Servicio, Patología y promotor .....	159
Tabla 13 Cartera de Servicios .....	164
Tabla 14 Resumen de la actividad generada por los EC evaluados y el coste comportado al SF .....	165

Tabla 15 Resumen de los costes generados por los EC con inclusión de pacientes por Servicios participantes .....	167
Tabla 16 Comparación entre los importes medios por paciente según memorias económicas, importes facturados a promotor y costes para el SF .....	168
Tabla 17 Comparación entre los importes totales facturados y los costes del SF .....	168
Tabla 18 Descripción de la relación entre el número de EC finalizados sin pacientes y el total en valor absoluto; y el número de pacientes aleatorizados respecto al compromiso del IP en valor absoluto y porcentaje .....	169
Tabla 19 Descripción de la actividad generada por EC sin inclusión de pacientes y los costes derivados para el SF .....	170
Tabla 20 relación de los costes de actividad de los EC sin inclusión de pacientes por servicios respecto a los costes totales de los EC sin pacientes; y entre el coste total de los EC sin pacientes respecto a los costes totales por cada servicio .....	171
Tabla 21 Relación entre los costes generados por los EC con y sin inclusión de pacientes y su facturación correspondiente por servicios clínicos.....	172
Tabla 22 Resumen global de los costes y la facturación generada por los EC incluidos y diferenciados por EC finalizados con y sin pacientes.....	172

## **LISTA DE FIGURAS**



Figura1: Algunas de las rutas entre la investigación biomédica y los objetivos de la sociedad. Extraído de Lewison 2008 <sup>4</sup> .....	42
Figura 2: Tipos de estudios clínicos atendiendo a su diseño. Extraído de Martínez Nieto (2017) <sup>18</sup> .....	45
Figura 3 Etapas del desarrollo de un ensayo clínico. Extraído de Pascual-De Pablo-Gálvez-Hernández (2005) <sup>27</sup> .....	47
Figura 4 Proceso de desarrollo de un fármaco desde la fase de investigación preclínica hasta su comercialización <sup>30</sup> .....	48
Figura 5 Clasificación de las fases del desarrollo de un medicamento y sus objetivos. Extraído de Pascual-De Pablo-Gálvez-Hernández (2005) <sup>27</sup> .....	49
Figura 6 Relación entre el número de participantes y la fase de investigación. Extraído de Bioef (2020) <sup>31</sup> .....	49
Figura 7 Interrelación entre los coordinadores y el resto de figuras participantes en un EC (Elaboración propia).....	63
Figura 8 Distribución del número de EC de fase I, II III y IV a nivel mundial. Extraído de ClinicalTrials.gov (2021) <sup>70</sup> .....	81
Figura 9 Distribución del número de EC de fase I, II III y IV en Europa. Extraído de Clinical Trials (2021) <sup>70</sup> .....	83
Figura 10 Mapa con el Índice de Acceso y Calidad en el Cuidado de la Salud (HQA, siglas en inglés) de cada país en el año 2016. Extraído de Fullman-Yearwood-Abay-Abbatati et al (2018) <sup>81</sup> . ....	84
Figura 11 Distribución de los 154 EC por servicios en función del tipo de promotor.....	126
Figura 12 Número y porcentaje de EC según la fase.....	126
Figura 13 Distribución del coste evitado por Servicios a nivel hospitalario en valor absoluto y porcentaje .....	144
Figura 14 Distribución del coste evitado por Servicios a nivel atención primaria en valor absoluto y porcentaje .....	145

Figura 15 Distribución de EC por año de inicio en función del tipo de promotor .....	161
Figura 16 Distribución de EC en función del porcentaje de facturación en el SF y el año de inicio .....	162
Figura 17 Distribución de EC en función del tipo de promotor de la investigación, porcentaje de facturación en el SF y el año de inicio .....	162
Figura 18 Distribución de los EC incluidos en función del Servicio que lleva a cabo la investigación .....	163
Figura 19 Distribución de los EC incluidos en función del porcentaje de facturación que recibe el SF por paciente incluido .....	163
Figura 20 Ejemplo factura pág. 1.....	176
Figura 21 Ejemplo factura pág. 2.....	177

## **ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**



AEC	Área Ensayo Clínico
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEC	Coordinador de Ensayo Clínico
CEIm	Comité de Ética de la Investigación de medicamentos
CI	Consentimiento Informado
COT	Cirugía Ortopédica y Traumatología
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Contract Research Organization
CTA	Clinical Trial Assistant
EC	Ensayo Clínico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
HC	Historia Clínica
IP	Investigador Principal
P-EC	Periodo temporal correspondiente a la participación en el ensayo clínico
P-preEC	Periodo temporal equivalente anterior al inicio del ensayo clínico
P-postEC	Periodo temporal equivalente posterior al final del ensayo clínico
PEC	Protocolo de Estimación de Costes
PI	Producto de Investigación
SF	Servicio de Farmacia
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
TEL	Técnico Especialista Laboratorio



# **1. Introducción**



## Introducción

### 1.1. La investigación biomédica

La investigación biomédica tiene como objetivo principal generar nuevos conocimientos que ayuden en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades del ser humano. Dicha investigación se basa por tanto en el descubrimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares, genéticos, fisiopatológicos y epidemiológicos de las enfermedades y problemas de salud<sup>1</sup>.

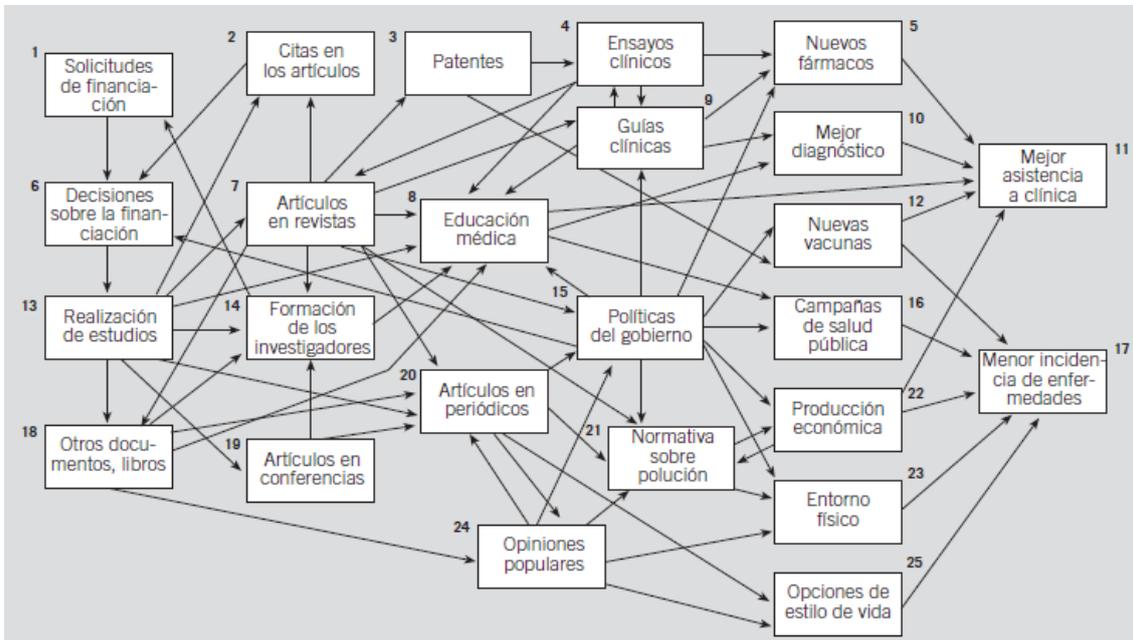
Diferentes disciplinas en el ámbito de la ciencia como la medicina, la biología, la bioquímica y la genética entre otras, se interrelacionan entre ellas para ampliar el conocimiento sobre el ser humano y poder desarrollar estrategias que permitan dar solución a los problemas de salud. Es por ello, que la investigación biomédica engloba diferentes tipos de investigación<sup>2,3</sup>:

- La investigación básica o preclínica: tiene como objetivo el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos y celulares implicados en la etiopatogenia de las enfermedades, a la vez que poder discernir los aspectos epigenéticos en su génesis.
- La investigación clínica, centrada en los pacientes, que estudia la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades y el conocimiento de su historia natural. Los ensayos clínicos (EC) con medicamentos, tienen un papel importante en esta investigación cuya finalidad es la de confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o farmacocinéticos de los medicamentos en investigación y así poder establecer su seguridad y eficacia.
- La investigación epidemiológica, en salud pública o en servicios de salud, que tiene por objeto a la población. Tiene como objetivo el estudio de la frecuencia, la distribución y los determinantes de las enfermedades, así como el impacto, la calidad y los costes de las acciones sobre la salud de la población.

Toda esta investigación biomédica se sustenta gracias a su beneficio para la salud de una población determinada o en la población global. El proceso de investigación desde el laboratorio hasta los dos objetivos finales, que son la mejor asistencia al paciente (diagnóstico y tratamiento) y la prevención y el tratamiento de las enfermedades, es complejo (Figura. 1) e implica a muchos otros actores además de los investigadores y el personal médico<sup>4</sup>.

## Introducción

Figura1: Algunas de las rutas entre la investigación biomédica y los objetivos de la sociedad. Extraído de Lewison 2008<sup>4</sup>



Todo ello con el fin de obtener procesos, tecnologías y avances que repercutan en una mejora en la calidad de la atención y tratamiento de los pacientes en particular y la sociedad en general<sup>5</sup>.

A continuación se enumeran los beneficios de la investigación biomédica<sup>4</sup>:

- Promueve la educación médica y la formación continuada.
- Facilita la adopción de nuevas técnicas procedentes de la investigación internacional.
- Puede atraer a personal altamente cualificado al sistema sanitario, que a su vez puede atraer recursos adicionales, como un mejor equipamiento.
- Permite dar un buen asesoramiento al gobierno sobre políticas sanitarias y a la población general mediante reportajes en los medios de comunicación.
- Facilita el desarrollo de guías clínicas nacionales, con lo que se avanza hacia a una mejor práctica.
- Proporciona las innovaciones necesarias para las industrias locales biotecnológicas, de dispositivos médicos y farmacéuticas, habitualmente protegidas por patentes.

## Introducción

### **1.2. La investigación clínica con medicamentos**

A pesar de los notables avances de las últimas décadas en el tratamiento de las enfermedades existen todavía necesidades no cubiertas. La investigación de nuevos medicamentos tiene como objetivo cubrir estas necesidades con el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos que sean tanto o más eficaces y seguros como los ya disponibles<sup>6,7</sup>. La investigación también posibilita el descubrimiento de nuevos usos terapéuticos para los medicamentos que ya están disponibles, además del desarrollo de tratamientos innovadores para afecciones que actualmente no tienen tratamiento<sup>8</sup>.

Dicha investigación clínica se realiza a través de los EC. Éstos son ensayos para probar la eficacia o ampliar la información ya existente tanto de medicamentos como de dispositivos médicos u otras formas de tratamiento o diagnóstico<sup>9</sup>.

Sin embargo, en el ámbito de la salud, dados los recursos limitados de los que disponemos y el incremento constante de los servicios, se deben orientar los esfuerzos a la realización de evaluaciones de las nuevas tecnologías con el fin de obtener aquellas que puedan ofrecer una mayor eficiencia, y evitando así las que puedan resultar inadecuadas y que generen costes innecesarios<sup>10</sup>. Dado que toda esta innovación se acompaña de mayores gastos para los sistemas nacionales de salud, gestionar la innovación de forma proactiva se ha convertido en fundamental para poder asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario<sup>11-13</sup>.

### **1.3. ¿Qué es un ensayo clínico con medicamentos?**

De acuerdo con el Real Decreto 1090/2015 se considera estudio clínico “toda investigación efectuada en seres humanos con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos y/o detectar las reacciones adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia”<sup>14</sup>.

El EC es el procedimiento aceptado para llevar a cabo la investigación clínica, definida como una investigación sistemática de la biología, salud o enfermedades humanas, diseñada para llegar a obtener un conocimiento que pueda llegar a beneficiar a la sociedad de muchas formas y a través de múltiples vías interconectadas<sup>15,16</sup>. Algunas de estas vías implican directamente al sector comercial, a través de la investigación y la comercialización de nuevos fármacos, vacunas,

## Introducción

dispositivos médicos y equipamiento, habitualmente protegidos por patentes, que pueden proporcionar mejores diagnósticos y tratamientos a los pacientes<sup>4</sup>.

La investigación clínica es esencial para hacer frente a los retos del futuro, ya que su resultado no sólo produce nuevos conocimientos, ciencia e innovación, sino que también puede traducirse en mejores formas de prevenir y tratar las enfermedades<sup>17</sup>.

Dicha investigación implica un conjunto de actividades orientadas a probar una hipótesis, obtener unas conclusiones y de esta manera contribuir a la obtención de un conocimiento generalizable y útil para otros. El sujeto individual participante en dicha investigación puede por tanto obtener o no beneficio derivado de la participación en un estudio, ya que el objetivo principal de la investigación es servir al bien común generando un conocimiento útil para mejorar la práctica médica o la salud pública<sup>18</sup>.

Debe por tanto distinguirse entre la investigación clínica y la práctica clínica ya que sus objetivos son distintos. El objetivo de esta última sería el de diagnosticar, prevenir, tratar o cuidar una enfermedad o condición en un individuo o grupo de individuos particular, con el objetivo de satisfacer sus necesidades y beneficiar a esos individuos. Con este fin, se utiliza un conjunto de actividades destinadas a aumentar el bienestar del paciente y que tienen una expectativa razonable de éxito<sup>19</sup>.

En determinadas ocasiones, la participación en la investigación clínica también puede suponer un beneficio para el paciente individual que participa en ella, dado que la participación del paciente en un EC de calidad le permite acceder a unos cuidados y tratamientos generalmente superiores a los de la práctica clínica asistencial<sup>20</sup>.

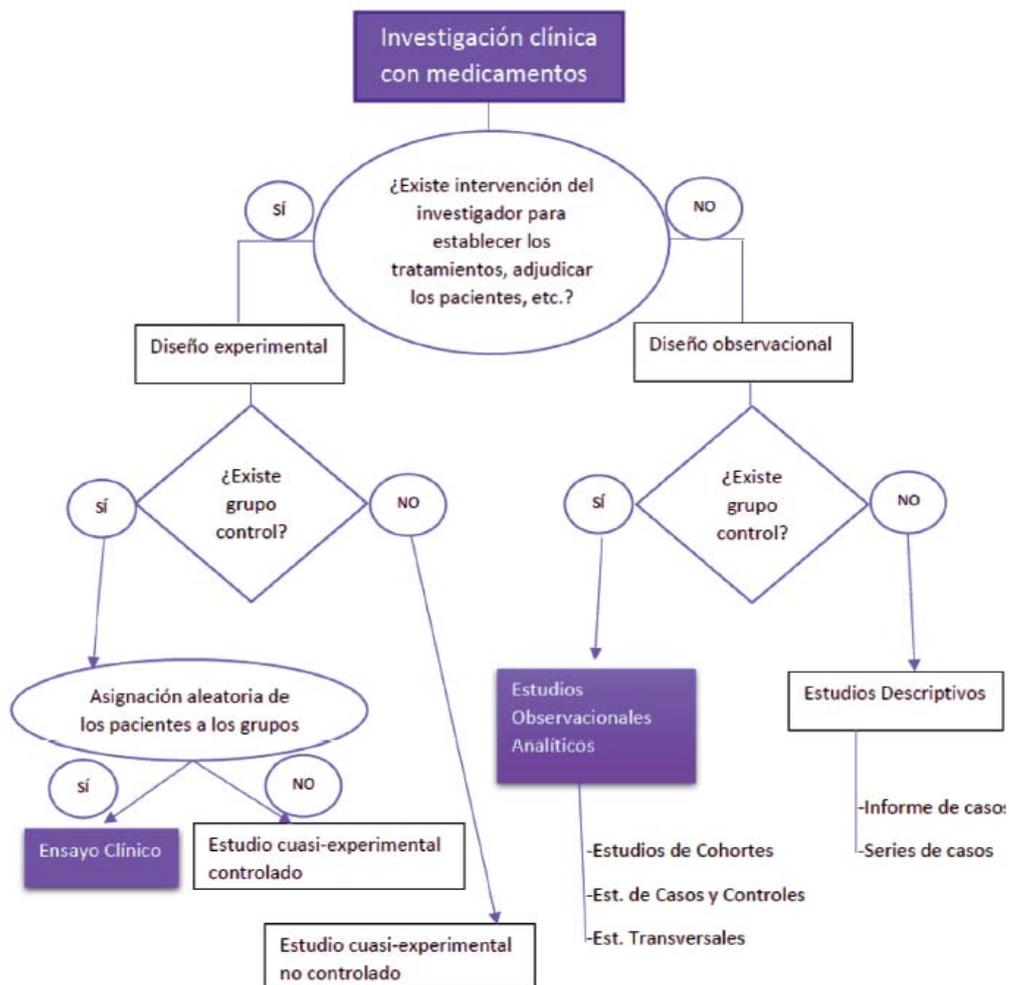
En la práctica habitual nos encontramos con distintos tipos de investigación clínica entre los cuales podemos citar aquella investigación orientada tanto a aumentar el conocimiento sobre las causas o mecanismos de una patología o enfermedad. Esta investigación no proporciona un beneficio terapéutico particular a los sujetos participantes ya que no se benefician directamente de los resultados de la investigación; y aquella investigación orientada a evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Esta investigación puede proporcionar o no un beneficio terapéutico al paciente<sup>21,22</sup>.

Según la metodología empleada, los estudios de investigación clínica pueden seguir un diseño experimental (estudios experimentales) u observacional (estudios observacionales)<sup>23</sup>. En un diseño experimental, el investigador interviene en diferentes procesos del diagnóstico,

## Introducción

seguimiento o tratamiento de un paciente mientras que, en los estudios observacionales, el investigador únicamente se limitará a observar los acontecimientos sin modificar la práctica clínica habitual<sup>24</sup>. En la figura 2 se muestra de manera resumida los tipos de estudios clínicos en función de su metodología.

Figura 2: Tipos de estudios clínicos atendiendo a su diseño. Extraído de Martínez Nieto (2017)<sup>18</sup>



Cuando hablamos de EC con medicamentos, el diseño experimental hace referencia a que el tratamiento que recibe el paciente viene determinado por el protocolo de investigación y no por la práctica clínica habitual. Así, tal y como recoge el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos “se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria o bien se condicione, directa o indirectamente, el

## Introducción

proceso de prescripción médica habitual”. Del mismo modo, “se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas de las autorizadas”<sup>14</sup>.

Estas definiciones se refieren a los estudios con aquellas sustancias que según la Ley del Medicamento tienen la consideración de medicamentos, incluyendo los radiofármacos, hemoderivados, alérgenos y plantas medicinales. No hay que olvidar, sin embargo, que la investigación clínica incluye también el estudio de procedimientos terapéuticos (quirúrgicos, radioterapia...) y productos sanitarios entre otros, que por extensión pueden ser incluidos en las definiciones anteriores pero que probablemente requieran un desarrollo normativo específico<sup>25</sup>.

Así pues, en el ámbito del medicamento, antes de aprobar un nuevo fármaco para su prescripción y empleo en la población general, debe haberse ensayado su eficacia, comprobada su seguridad y ser comparado con las terapias disponibles.

Cabe pensar, por tanto, que la realización de un EC comporta un proceso complejo, encaminado a cumplir un objetivo concreto. El investigador que llevará a cabo dicho procedimiento debe tener clara la finalidad del estudio, la viabilidad de poder llevarlo a cabo con los recursos que tiene disponibles, y la factibilidad en el entorno en el que pretende realizarlo<sup>26</sup>. Por tanto, el éxito o fracaso de toda investigación dependerá en gran medida de la planificación del estudio e identificación de los posibles problemas que puedan encontrarse durante el proceso antes de que se lleguen a producir.

### **1.4. Fases de la investigación clínica con medicamentos**

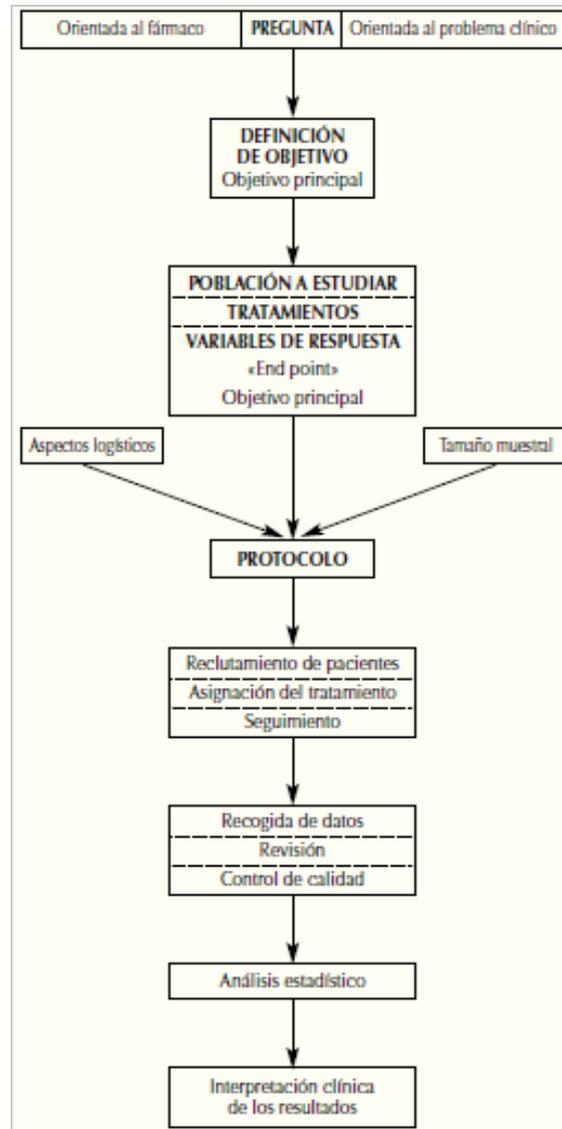
Todo proceso de investigación empieza por el mismo punto común: definir la pregunta de investigación y los objetivos que debe cubrir dicha investigación<sup>26</sup>.

Para ello se debe establecer un plan de investigación que abarcará desde la definición de los objetivos; elección del diseño apropiado del estudio para responder a estos objetivos; seleccionar el tamaño de muestra y la población adecuada para responder a la pregunta de investigación; definir las variables y establecer una estrategia de análisis; plantear un análisis

## Introducción

estadístico y extraer y evaluar los resultado según dicho plan; y finalmente comunicar los resultados con veracidad y rigor científico (Figura 3)<sup>27,28</sup>.

Figura 3 Etapas del desarrollo de un ensayo clínico. Extraído de Pascual-De Pablo-Gálvez-Hernández (2005)<sup>27</sup>



El proceso de desarrollo de un medicamento desde su descubrimiento hasta su comercialización es un proceso complejo con una secuencia de hitos que puede durar hasta más de 10 años. Además, no todas las moléculas que se seleccionan inicialmente en la fase de descubrimiento alcanzan la fase clínica y, incluso menos superan todas las fases de desarrollo clínico y llegan al mercado. De media, solo una de cada 6 moléculas que entran a la fase de desarrollo clínico acabará llegando al mercado<sup>6,29</sup> (Figura 4).

## Introducción

Figura 4 Proceso de desarrollo de un fármaco desde la fase de investigación preclínica hasta su comercialización<sup>30</sup>



Todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de medicamentos se puede dividir en tres fases: el descubrimiento, el desarrollo preclínico y el desarrollo clínico. Estas fases a menudo se solapan y pueden variar mucho dependiendo del tipo de fármaco.

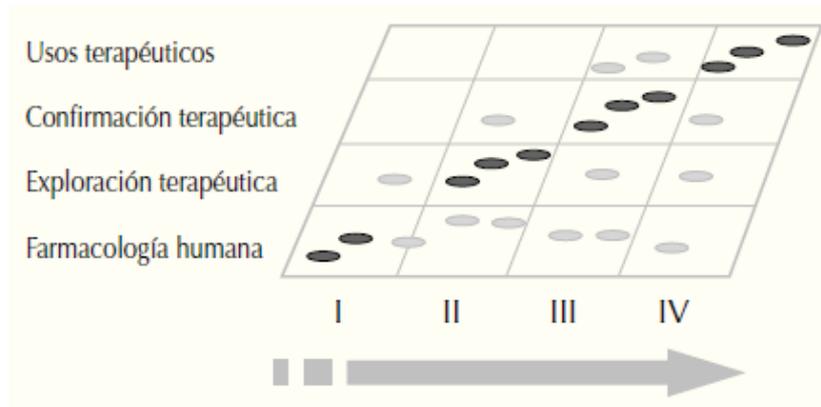
El desarrollo clínico consta típicamente de 4 fases (Figura 5)<sup>27</sup>:

- Estudios de fase I: son los estudios que se llevan a cabo en un número reducido de pacientes (a menudo voluntarios sanos) con el objetivo de evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacodinámica o la farmacocinética de los medicamentos.
- Estudios de fase II: Estos estudios incluyen un número limitado de pacientes que padecen la enfermedad y tienen como objetivo obtener datos preliminares de eficacia, ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I y determinar cuál es la mejor dosis para los estudios de fase III.
- Estudios de fase III: estudios confirmatorios en los que se evalúa la eficacia y seguridad del fármaco en condiciones similares a aquellas que se puedan esperar cuando dicho fármaco se encuentre en el mercado. Principalmente son estudios aleatorizados y a doble ciego que se llevan a cabo en más de un centro y en países diferentes y que incluyen cientos o miles de pacientes

## Introducción

- Estudios de fase IV: son los estudios que se realizan una vez el medicamento está comercializado (estudios postcomercialización). Proporcionan información adicional y continuada de la seguridad y tolerabilidad; o investigan nuevas indicaciones del producto, nuevas formulaciones o nuevas formas de administración.

Figura 5 Clasificación de las fases del desarrollo de un medicamento y sus objetivos. Extraído de Pascual-De Pablo-Gálvez-Hernández (2005) <sup>27</sup>



En función de la fase del estudio, variará el número de sujetos participantes tal y como muestra la figura 6.

Figura 6 Relación entre el número de participantes y la fase de investigación. Extraído de Bioef (2020) <sup>31</sup>



## Introducción

Las fases anteriormente descritas suelen realizarse de manera consecutiva en el tiempo, si bien es cierto que, en ocasiones, se pueden superponer entre sí, es decir, se iniciaría una fase posterior antes de haber finalizado la previa siempre con la autorización de las autoridades competentes.

Los EC se realizan principalmente en centros hospitalarios. Si el estudio se lleva a cabo únicamente por un solo investigador o equipo investigador en un único centro, se denomina estudio unicéntrico. Por el contrario, aquellos que tienen un protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigadores distintos con evaluación de los resultados independientes o globalizados, se denominan estudios multicéntricos<sup>32</sup>.

En cuanto a su metodología, nos encontramos con los estudios no controlados (no comportan una comparación con un grupo control, se utilizan para generar experiencia en la utilización del fármaco, efectos adversos, interacciones...) y los estudios controlados (todos aquellos que comportan una comparación estadísticamente válida entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con una sustancia en experimentación y otro grupo control). Dentro de los EC controlados se distinguen en función del tipo de enmascaramiento<sup>23,33,34</sup>:

- Estudios abiertos: son aquellos ensayos en los que tanto el paciente como el investigador conocen el tipo de tratamiento que se está administrando.
- Estudios simple ciego: son aquellos en los que el paciente desconoce el tratamiento al que se le ha asignado pero el investigador sí lo conoce. Se utiliza para neutralizar el efecto placebo.
- Estudios doble ciego: tanto paciente como investigador desconocen la asignación de los tratamientos. Se busca neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del investigador.
- Estudios triple ciego: ni el paciente ni el investigador ni el evaluador conocen la intervención que se está realizando. Tienen como finalidad neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador y evaluador.

El proceso de enmascaramiento en un EC se consigue gracias al uso de los denominados placebos lo que evita la introducción de sesgos en el seguimiento y evaluación de los grupos de comparación.

## Introducción

El uso de placebos permite discernir qué parte del efecto observado de la intervención se debe a su efectividad farmacodinámica y qué parte se debe al efecto placebo, es decir, que parte correspondería al efecto producido por el acto en sí de recibir una medicación y a una intervención médica específica<sup>35</sup>.

También puede requerirse el uso de placebos en las denominadas fases de “lavado” en los estudios de diseño cruzado para diferenciar dos períodos de tratamiento o en estudios de búsqueda de dosis<sup>36</sup>.

### **1.5. Aspectos éticos en la realización de los EC**

Cabe destacar que toda investigación clínica debe realizarse de modo que se cumplan los principios éticos para la investigación médica en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial<sup>37</sup> entre los que se encuentran los siguientes:

- La investigación biomédica en seres humanos se realizará en base a unos principios éticos universalmente aceptados y basados en resultados obtenidos de manera experimental en animales y laboratorio
- La investigación se conducirá a través de personas con preparación científica y bajo la supervisión de un investigador competente.
- Prevalcerán en todo momento los intereses individuales por encima de los intereses de la sociedad.
- Es requerirá el consentimiento de las personas incluidas en la investigación. Este consentimiento deberá ser voluntario y se puede retirar en cualquier momento de la investigación. En el caso de que la persona participante muestre incapacidad, el consentimiento informado será otorgado a través del tutor legal.
- Será obligatorio un protocolo de investigación donde consten los objetivos y métodos del proyecto que tendrá que ser evaluado por un comité independiente.
- El uso de placebo se limitará a los supuestos en los que no haya un tratamiento disponible para la situación de estudio.
- Una vez finalizado el EC, en caso de beneficio clínico se deberá proporcionar el tratamiento hasta que se encuentre disponible en el país de tratamiento.

## Introducción

- Será de carácter obligatorio la publicación de los resultados tanto en los casos en los que los resultados sean positivos como en los negativos.

Asimismo, el Informe Belmont, recoge los principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación y los concreta en tres principios básicos<sup>38</sup>:

- Principio de Autonomía: los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos y aquellas personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas
- Principio de Beneficencia: tratar a las personas de manera ética no solo supone respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino que se tendrá que trabajar procurando su bienestar.
- Principio de Justicia: este principio engloba la imparcialidad y la equidad. No habrá distinción entre clases de sujetos o preferencia entre la selección de éstos.

Posteriormente, el *International Council for Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) elaboró el documento de Buena Práctica Clínica (BPC) (ICH E6, *Good Clinical Practice*) en el que se recogen los estándares de calidad éticos y científicos internacionales para el diseño, realización, registro y comunicación de los EC<sup>39</sup>.

### **1.6. Legislación aplicable a los EC**

Los EC con medicamentos deben cumplir las leyes del país donde se lleva a cabo la investigación y han de adaptarse a las exigencias del derecho internacional y a los tratados a los que se haya suscrito dicho país.

En España aplican una serie de leyes, reales decretos, órdenes y resoluciones. A continuación, se nombrarán las más relevantes en materia de EC con medicamentos:

#### Leyes:

Real Decreto Legislativo 1/2015, del 24 de julio<sup>40</sup>: texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, poniéndolo en relación con la anterior Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Esta nueva ley incorpora el nuevo reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo sobre ensayos clínicos de medicamentos de uso humano (Reglamento UE 536/2014, de 16 de abril) deroga la legislación hasta ahora vigente (Directiva 2001/20/CE, de 4 de abril).

## Introducción

En ella se pretende impulsar la investigación clínica en nuestro país, a través de la simplificación del proceso administrativo y agilización de la realización de estudios multicéntricos simultáneos en Europa. Por otro lado, aumenta la seguridad de los sujetos en EC, definiendo indemnizaciones por daños, incorpora la figura del representante legal designado para sujetos incapacitados y menores e incorpora las condiciones en situaciones de urgencia, embarazo o lactancia; e incrementa la eficiencia de los procesos de evaluación y comunicación implicados<sup>41</sup>.

### Reales Decretos:

Real Decreto 1090/2015, del 4 de diciembre<sup>14</sup>: Este nuevo RD recoge los principios básicos de la Ley 41/2002<sup>42</sup> del 14 de diciembre reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y en la Ley 26/2011<sup>43</sup>, del 1 de agosto, de adaptación normativa a la Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad.

Así mismo, señala el deber del cumplimiento de la declaración de Helsinki<sup>37</sup>, garantizando la protección de las personas participantes en la investigación y el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, suscrito en Oviedo<sup>44</sup>.

Documento de instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España<sup>45</sup>: documento en formato de preguntas y respuestas con instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la realización de ensayos clínicos en España con aspectos prácticos que conlleva la aplicación del nuevo Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, que destaca los cambios respecto al real decreto ya derogado, el Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero.

Este documento es complementario al memorando de colaboración entre AEMPS y los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)<sup>46</sup> que resume los acuerdos entre la AEMPS, como autoridad competente, y los CEIm para dar cumplimiento al artículo 18 del Real Decreto 1090/2015, y establecer una colaboración y comunicación efectivas entre ellos.

Real Decreto 824/2010, de 25 de junio<sup>47</sup>: en este documento se recoge la regulación de los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéuticos y el comercio exterior de medicamentos. Esta normativa además establece requisitos específicos cuya verificación corresponde a las autoridades de los Estados miembros y un sistema para el intercambio de información sobre las autorizaciones concedidas.

## Introducción

### Órdenes:

Orden SCO/362/2008, del 4 de febrero<sup>48</sup>: en esta orden se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano.

### Resoluciones:

Resolución del 16 de octubre de 2009<sup>49</sup>: a través de esta resolución se autoriza la presentación mediante registro electrónico escritos, comunicaciones y solicitudes relativas a EC dirigidas a los comités éticos de investigación o a la AEMPS (autorización de EC, modificaciones relevantes y autorizaciones de importación de medicación para EC).

### **1.7. Agentes implicados en los Ensayos Clínicos y sus responsabilidades**

En la realización de un EC, intervienen diferentes figuras:

- Autoridades regulatorias
- Promotores de la investigación
- Comités Éticos de Investigación con medicamentos (CEIm)
- Investigadores principales (IP) y personal de apoyo: coordinadores, *Clinical Trial Assistans* (CTA), y *Data Entry*
- Servicios colaboradores: Servicio de Farmacia y servicios centrales con la asistencia de los participantes en el EC
- Organizaciones de investigación por contrato (CRO, del inglés *Contract Research Organization*) y Monitores
- Sujetos participantes en el EC
- Institutos de investigación de los centros hospitalarios

A continuación, procederemos a definir el papel de cada uno de estos participantes.

## Introducción

### 1.7.1. Autoridades regulatorias

Las autoridades regulatorias en materia de medicamentos son las responsables de la regulación y el control de los medicamentos. Contribuyen a la promoción y la protección de la salud pública garantizando que los medicamentos tienen la calidad, eficacia y seguridad requerida, que los profesionales sanitarios y los pacientes disponen de la información necesaria que les permita su correcto uso. También son garantes de que los medicamentos se fabrican, almacenan, distribuyen y dispensan adecuadamente, que la fabricación y comercio ilegal se detecta y sanciona adecuadamente, que la promoción de los medicamentos es justa balanceada y destinada al uso racional y que el acceso a los medicamentos no se dificulta por cuestiones burocráticas<sup>50</sup>.

Existen agencias regulatorias de ámbito nacional, como la AEMPS adscrita al ministerio de Sanidad, o la *Food and Drug Administration* (FDA) en EE.UU., la Administración de Alimentos y Medicamentos del Estado (SFDA) en China..., o supranacionales como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para los países de la unión europea, cada una con legislación propia. Para que un fármaco pueda ser usado deberá ser aprobado por cada una de las agencias regulatorias competentes en el país/región dónde vaya a ser utilizado, ya sea como medicamento autorizado o como medicamento en investigación<sup>6</sup>.

#### *El papel de las agencias regulatorias en la investigación clínica con medicamentos*

Las autoridades regulatorias tienen importantes responsabilidades en cuanto a la garantía de la calidad en el desarrollo de nuevos medicamentos, revisión y aprobación de los protocolos de EC, al igual que en la producción, la distribución, el etiquetado y la monitorización de la seguridad de los medicamentos en investigación<sup>8</sup>.

La misión de la AEMPS es garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y de los animales. Su visión es consolidarse como la autoridad sanitaria de referencia para ciudadanos y profesionales sanitarios en materia de garantías de calidad, seguridad, eficacia, información y accesibilidad de los medicamentos y productos sanitarios<sup>51</sup>. Estos organismos, velarán por la seguridad y calidad de la investigación clínica, entre otros mecanismos, a través de inspecciones a los promotores y centros participantes en la investigación.

## Introducción

Se define la inspección de EC con medicamentos como *la revisión oficial por una autoridad competente de los documentos, las instalaciones, los archivos, los sistemas de garantía de calidad y cualesquiera otros elementos que la autoridad competente considere relacionados con el ensayo clínico y que puedan encontrarse en el lugar del ensayo, en las instalaciones del promotor y/o del organismo de investigación por contrato, o en cualquier otro establecimiento que la autoridad competente considere oportuno inspeccionar*<sup>52</sup>.

Mediante las inspecciones, las autoridades competentes de cada país deberán comprobar que se ha respetado la seguridad, los derechos y el bienestar de los pacientes incluidos en el estudio y si los datos obtenidos son fiables con el fin de validar los resultados obtenidos en el EC evitando errores y fraudes.

Por tanto, las inspecciones se realizan con un triple objetivo<sup>18</sup>:

- a) Determinar si el ensayo se realiza de conformidad con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).
- b) Determinar si el ensayo se realiza cumpliendo los requisitos legales pertinentes.
- c) Determinar si el ensayo se realiza de acuerdo con el protocolo del estudio aprobado por la autoridad reguladora y con los procedimientos normalizados de trabajo del promotor.

### 1.7.2. Promotores de la investigación

Un EC lo solicita, gestiona y financia un individuo, empresa (por ejemplo, un laboratorio farmacéutico) o una institución sin ánimo de lucro (por ejemplo, una universidad o una organización gubernamental entre otros).

A esta figura se le llama promotor del EC y es la responsable de la realización del protocolo de estudio, de la financiación del proyecto hasta su comercialización y de garantizar la calidad de dicho proyecto<sup>14</sup>.

El promotor de un EC tiene como obligaciones el cumplimiento de los principios de BPC; obtener el dictamen positivo de los CEIm y la autorización de las agencias reguladoras; aportar el protocolo y sus modificaciones a los centros participantes, agencias regulatorias y CEIm; y supervisar el desarrollo de los EC en los centros participantes<sup>53</sup>.

## Introducción

Además, deberá tener un sistema de detección, evaluación, seguimiento y notificación de todas las reacciones adversas graves e inesperadas; será responsable de la correcta utilización del producto de investigación (almacenamiento, distribución y selección de aquellos centros cualificados para el correcto almacenamiento, preparación, distribución y destrucción); y, por último, responsable de recoger todos los resultados y publicarlos con rigor científico.

Varias de las tareas que debe llevar a cabo un promotor, se verán delegadas a otros participantes de los EC, entre ellos a los CRO/monitores y los IP y servicios colaboradores como se verá más adelante. Todas estas delegaciones, se documentarán tanto en el contrato como en el protocolo del estudio.

### 1.7.3. Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm)

Según el RD 1090/2015 el CEIm es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un EC y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del EC, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado (CI). En el caso de EC multicéntricos, el encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia (CEIm)<sup>54</sup>.

En este Real Decreto se detalla que un CEIm debe estar compuesto por al menos 10 miembros, entre los que debe figurar al menos un médico y, en el caso de ser varios, uno de ellos debe ser farmacólogo clínico. Además, debe incluir a un farmacéutico, a un enfermero y a un integrante que represente a los pacientes y a sus intereses, ajeno a la asistencia clínica y a la investigación biomédica<sup>14</sup>.

Además, también deberá estar presente la figura de la Secretaría Técnica, que será la responsable de gestionar la actividad del CEIm; actuar como interlocutora con las agencias regulatorias; y realizar los informes que se deriven de todo ello.

Las obligaciones por tanto de los CEIm serán las siguientes<sup>54</sup>:

- Evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, y emitir un dictamen al respecto.

## Introducción

- Evaluar las modificaciones sustanciales de los estudios clínicos autorizados y emitir el correspondiente dictamen.
- Realizar un seguimiento del estudio desde su inicio hasta la recepción del informe final.

Únicamente se podrá iniciar un EC cuando el CEIm de referencia y las autoridades sanitarias competentes hayan evaluado el protocolo de estudio y hayan considerado que los beneficios que se puedan obtener de dicha investigación superan los riesgos que pudieran acontecerse.

### 1.7.4. Investigadores principales y personal de apoyo: Coordinadores, CTA, y Data Entry

#### Investigadores

Por la relevancia científica y ética que poseen, es necesario que los EC sean conducidos por profesionales con una calificación científica apropiada pues la responsabilidad de la protección de los sujetos del estudio recaerá, siempre, en un médico u otro profesional competente y nunca en los participantes en la investigación<sup>55</sup>; por tanto, el IP debe ser apto, por su formación académica y su experiencia, para asumir la responsabilidad de la conducción apropiada del estudio -demostrado esto a través de su currículum vital-, de ahí que la capacitación y la actualización, no solo en temas propios de su especialidad, sino en la temática de EC y BPC representa un aspecto a tener en cuenta para la elección del médico investigador por parte del promotor<sup>52</sup>.

Las responsabilidades definidas para el IP según las BPC son<sup>52</sup>:

#### *Competencia del investigador y acuerdos*

- Estar formado en el uso correcto del producto de investigación (PI) según el protocolo del estudio; estar formado en BPC y regulaciones vigentes y responsabilizarse de que el equipo investigador conozca el protocolo y el producto en investigación, así como sus deberes y funciones

#### *Recursos adecuados*

- Tener la capacidad para cumplir con los acuerdos de inclusión de participantes en EC: el cumplimiento del ritmo de inclusión en el tiempo acordado es un aspecto muy importante para

## Introducción

la validez científica y ética de la investigación. El IP debe garantizar que la estimación de inclusión no debe ser subestimado o sobreestimado sino estar basado en estudios adecuados de incidencia.

- Tiempo para la conducción del estudio: El IP debe tener tiempo adecuado para conducir y completar el estudio dentro del período acordado, pues la calidad de la investigación y la veracidad de los datos dependerán, en gran medida, del tiempo que pueda dedicarle a la misma.
- Disponibilidad de personal cualificado y de instalaciones adecuadas.

### *Atención médica a los sujetos del estudio*

- Ser responsable de todas las decisiones médicas relacionadas con el estudio; garantizar la atención ante cualquier efecto adverso durante y después del EC; informar al médico de cabecera sobre el EC siempre que el paciente lo acepte; y respetar la voluntad del paciente en caso de retirada prematura del estudio.

### *Comunicación con el CEIm*

- Contar con la aprobación del CEI para la ejecución del estudio; permitir auditorías internas/externas y proporcionar información si el CEIm lo solicita; e informar al CEIm sobre cualquier evento adverso grave e inesperado o la suspensión prematura del ensayo.

### *Cumplimiento del protocolo*

- Conducción del estudio de acuerdo al protocolo acordado; no permitir cambios al protocolo sin previo acuerdo del promotor y una aprobación del CEIm; y documentar cualquier desviación que pueda producirse.

### *Producto en investigación*

- Es el máximo responsable del PI el cual debe delegar la custodia y la contabilidad a un farmacéutico en la institución.

## Introducción

### *Asignación aleatoria y apertura del ciego*

- Seguir los procedimientos de asignación aleatoria del estudio y asegurarse de que el código solamente se abra en conformidad con el protocolo; si el estudio es ciego, el investigador debe documentar y explicar cualquier rompimiento prematuro del código.
- Consentimiento informado: obtener y documentar el consentimiento informado y cumplir con los requerimientos regulatorios aplicables, la BPC y los principios éticos.

### *Registros e informes*

- Asegurarse de que los datos informados al patrocinador en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) y en todos los informes sean precisos y legibles, estén completos y actualizados. Todos los registros e informes del estudio deberán ser archivados durante el tiempo establecido por las regulaciones vigentes y garantizar la disponibilidad de los mismos ante una monitorización, auditoría o inspección.

### *Informes de avance*

- Proporcionar informes periódicos al CEIm anualmente sobre la conducción del EC y notificar cualquier cambio significativo que afecte la conducción del estudio e incremente los riesgos para los sujetos.

### *Terminación o suspensión prematura del estudio*

- Si el estudio finaliza o se suspende prematuramente el investigador deberá informar rápidamente tanto a los sujetos del estudio como al CEIm del centro, y asegurar un tratamiento y un seguimiento apropiados para ellos.

Visto todas las responsabilidades a las que debe hacer frente un investigador y la complejidad creciente que tienen los EC, este profesional, cuenta con personal de soporte sobre el que puede delegar parte de las responsabilidades y/o ayudarlo a cumplir todas ellas.

A continuación, definiremos a este personal de soporte: Coordinador, CTA y *data entry*; y sus responsabilidades asociadas.

## Introducción

### Coordinador

El aumento y la complejidad de los estudios clínicos de las últimas décadas, hacen necesaria la incorporación a los equipos de investigación de nuevos especialistas en ciencias de la salud que apoyen la conducción de los EC. El profesional que trabaja junto al IP y que se encarga de gestionar todos los aspectos técnicos, logísticos y organizativos en el centro donde se desarrolla el EC es el coordinador de ensayo clínico (CEC).

Estos profesionales proceden de distintas áreas dentro del campo de la salud y se responsabilizan de coordinar y gestionar al equipo investigador, así como de dar soporte al mismo en todos los ámbitos del estudio.

Por sus funciones el CEC se ha convertido en una de las piezas claves entre el equipo de investigación y todos los servicios médicos involucrados tanto en el diagnóstico, el tratamiento como en la evaluación de los pacientes incluidos en un EC.

Además, la presencia de CEC permite agilizar el proceso de inclusión y evaluación de pacientes en estudio, así como la cumplimentación adecuada y correcta de toda la información generada en cada enfermo con la calidad que se requiere y de acuerdo a las BPC.

Por tanto, este personal debe poseer cualidades para dirigir y organizar la investigación, agilidad, buenas relaciones humanas, decisión, disciplina, motivación por las funciones que realiza, habilidades de comunicación para establecer relación estrecha con el paciente y los investigadores y debe tener disposición de superarse en la metodología de EC<sup>56</sup>. Tal y como se muestra en la figura 7, el CEC es el profesional que se interrelaciona constantemente con el personal participante en el EC.

Las funciones principales del coordinador son<sup>57</sup>:

- Asegurarse del cumplimiento del Protocolo, de las Normas de BPC y de la legislación vigente.
- Facilitar la comunicación entre el Promotor (monitor, entrada de datos, farmacovigilancia, etc.) y el investigador.
- Facilitar las gestiones con el CEI del hospital y las gerencias, con el fin de agilizar, sobre todo con estos últimos, el arranque del estudio.

## Introducción

- Son formados por el promotor en los procedimientos del EC, al igual que los investigadores, ya que van a ser una pieza clave en su desarrollo.
- Dominar el protocolo del estudio, para poder ayudar al médico en la búsqueda de pacientes candidatos a entrar y asegurarse de que éstos son reclutados correctamente.
- Asegurar la calidad de los datos recogidos y un flujo adecuado de envío de hojas de los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) y *Queries* al departamento de Entrada de Datos.
- Informar a tiempo de los Acontecimientos Adversos Graves al Promotor, para lo que se suele tener 24 horas desde que se tiene conocimiento que el paciente lo ha sufrido.
- Cada estudio tiene un calendario de visitas para los pacientes. El coordinador suele encargarse de que no haya malentendidos e incluso recordarles a los pacientes citas importantes. Además, el monitor suele quedar con el monitor para realizar las visitas de monitorización, por lo que es importante que su agenda se gestione bien.
- Coordinar a los diferentes miembros del equipo investigador. Por ej., recordarle a la enfermera qué días vienen los pacientes para extraerles las muestras de sangre o que se le haga la radiografía al paciente el día especificado en el protocolo.

Por lo tanto, el poder disponer de CEC permite que se puedan llevar a cabo de forma adecuada los procedimientos establecidos en los protocolos (inclusión, tratamiento, seguimiento de los pacientes y cumplimentación de CRD) permitiendo al IP disponer del tiempo necesario para cumplir sus responsabilidades, referidas fundamentalmente a la asistencia médica y a la recolección adecuada y oportuna de la información en la historia clínica y facilitaría al paciente un acceso rápido a los tratamientos y procedimientos de evaluación <sup>56</sup>.

## Introducción

Figura 7 Interrelación entre los coordinadores y el resto de figuras participantes en un EC (Elaboración propia)



### CTA

El especialista en gestión administrativa de EC o CTA es un administrativo que puede desempeñar su trabajo en laboratorios farmacéuticos, CROs (empresas especializadas en la gestión de EC) y centros médicos en los que se estén llevando a cabo los EC.

El CTA, tiene las siguientes funciones:

- Realiza las tareas administrativas para el correcto desarrollo del estudio: gestiona la correspondencia, llamadas, agendas, organización y seguimiento de reuniones.
- Crea y actualiza las bases de datos.
- Gestiona los envíos de documentación a los CEIm y a las autoridades sanitarias competentes.
- Apoya el/la monitor/a de EC en tareas de monitorización.
- Gestiona los pagos y lleva el control administrativo de los presupuestos.

## Introducción

### Data Entry

El CEC se encarga de la gestión de los datos del estudio, volcando la historia médica previa y enfermedad actual, así como los datos de cada visita al centro en el CRD. Sin embargo, en centros con un volumen elevado de EC se tiende a delegar esta función en el gestor de datos o *Data Entry*, que además organiza y atiende al monitor durante las visitas de monitorización.

### 1.7.5. Servicios colaboradores: Servicio de Farmacia

La atención de un paciente no se limita exclusivamente al servicio al que pertenece el IP, sino que se interrelaciona con otros profesionales de diferentes ámbitos de un mismo centro hospitalario.

A modo de ejemplo, un paciente tratado en el servicio de reumatología diagnosticado de Síndrome de Sjögren, será visitado a su vez por el servicio de oftalmología, neumología, patología, diagnóstico de imagen, farmacia... para evaluar las diferentes manifestaciones clínicas que tenga dicha patología. Todo ello será dirigido por un especialista clínico en reumatología en este caso, que tratará las manifestaciones principales y dirigirá el estudio relacionándose con el resto de servicios a lo largo del EC.

Según las características de la patología y los procedimientos definidos en el protocolo, nos encontraremos con una serie de especialistas y servicios que participarán a lo largo del EC en la atención del paciente.

Para todos y cada uno de ellos, el IP, deberá garantizar, como hemos visto en sus responsabilidades, que el personal cuenta con la formación pertinente para participar en el EC y las instalaciones son las adecuadas y certificadas. Y así deberá quedar constancia en los contratos con el centro y los formularios de delegación de tareas, trainings de formación... y toda la documentación correspondiente.

Uno de los servicios que debe estar presente, siempre que un medicamento forme parte del EC, es el Servicio de Farmacia (SF). A continuación, se describirán las consideraciones de este servicio.

## Introducción

### Servicio de farmacia y Farmacéutico

La participación del farmacéutico en investigaciones con medicamentos ha sido descrita en EE.UU. y países de Europa desde finales de la década de los setenta. Esta práctica se consolidó por la existencia de guías de investigación y leyes regulatorias en estos países. Los SF son, en su mayoría, un punto de intersección de muchos datos relativos a los medicamentos en investigación, donde los farmacéuticos hospitalarios asumen responsabilidad para con el paciente y el hospital, garantizando así el desarrollo de las investigaciones de modo seguro y eficaz<sup>58</sup>.

Tal como recoge el RD 1/2015 sobre la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios<sup>40</sup>, una de las funciones de los servicios de farmacia hospitalaria es la custodia y dispensación de los productos en fase de investigación clínica. El desempeño adecuado de tal función es, sin lugar a dudas, un aspecto crítico para el éxito en el desarrollo de los EC.

La participación del farmacéutico en la fase de ejecución del EC abarca tanto el conjunto de actuaciones orientadas a conseguir una correcta distribución y control de las muestras de ensayo como actividades clínicas, como la información y el seguimiento del ensayo, que pueden contribuir a conseguir un mejor resultado. El desarrollo de esta función ha sido progresivo y ha venido determinado más por la demostración de su utilidad que por el imperativo legal que supone<sup>58</sup>.

La recepción, dispensación y control de las muestras de investigación clínica constituyen la actividad fundamental en la participación del SF en los EC en la mayoría de los hospitales. Por ello se ha considerado prioritario establecer directrices y procedimientos normalizados de trabajo adaptados a las normas de BPC para garantizar la gestión, manejo, conservación y uso de las muestras objeto de estudio<sup>52</sup>.

El SF, en virtud de su carácter central y coordinador, y su amplia experiencia en el uso racional de los medicamentos, es el lugar idóneo para asumir toda una serie de funciones básicas que permitan el cumplimiento de los objetivos del ensayo. Algunas de las funciones se acaban de mencionar, pero no únicamente el farmacéutico se responsabiliza de esto, sino que sus funciones pueden agruparse en estos cinco niveles<sup>59</sup>:

## Introducción

1. Control y gestión de los productos de investigación (PI): garantizar un adecuado almacenamiento y conservación de las muestras en investigación, control de inventario y acceso a la información de los medicamentos objeto de ensayo.
2. Actividades clínicas: la utilización de los perfiles farmacoterapéuticos disponibles en el SF facilita la actuación del farmacéutico en aspectos tales como la monitorización y seguimiento de los sujetos participantes.
3. Actividades de investigación: efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otros servicios, preparar y revisar propuestas y protocolos de investigación, participar en la recogida de datos y análisis de los mismos, diseñar listas de aleatorización...
4. Miembro del CEI: al menos uno de los miembros del CEI debe ser un farmacéutico de hospital. Como experto en los medicamentos, puede presentar un análisis y discusión sobre los aspectos farmacológicos y técnicos de los medicamentos en investigación que mejoren la evaluación del protocolo.
5. Actividades docentes: formar al residente de Farmacia Hospitalaria en este campo de la investigación clínica permitiendo adquirir nuevos conocimientos y habilidades en la asistencia al paciente.

Para poder cumplir con estos deberes debe disponer de adecuadas instalaciones y medios de almacenamiento que permitan:

- Garantizar el acceso limitado a la medicación de EC y a los códigos de aleatorización cuando proceda
- Adecuada separación y diferenciación de la medicación de EC del resto de la medicación
- Control de temperaturas u otras condiciones que garanticen la conservación de las especificaciones del promotor

Debe además disponer de un manual actualizado de procedimientos normalizados de trabajo sobre el funcionamiento del área y los procesos que involucran el manejo de la medicación (recepción, conservación, dispensación y devolución) y de un protocolo que recoja la información que debe proporcionarse al personal de enfermería y al paciente (o a ambos) para la correcta preparación y administración del producto.

## Introducción

El personal del área de ensayos de los SF también debe formarse en cada uno de los ensayos en los que participe su centro: condiciones de almacenamiento, dosis a utilizar en el ensayo, condiciones de preparación del fármaco, etc.

A parte de toda la gestión de la medicación durante el EC, el farmacéutico deberá estar en contacto en todo momento con el promotor/monitor del estudio, para gestionar de manera adecuada todos los aspectos que competen a la medicación.

A continuación, definiremos las diferentes tipologías de visitas que se realizarán en el SF tanto con los promotores de los EC como con las agencias reguladoras:

### *Visita de inicio:*

El promotor a través de un monitor (papel que se describirá en el apartado siguiente), realizará una primera visita para formar al personal del SF según las características del EC establecido en el protocolo.

Previamente, puede haberse realizado una visita de preselección antes de la firma de contrato con el centro para comprobar que las instalaciones del centro son las adecuadas para llevar a cabo el EC, pero éstas no siempre se dan; si el promotor ya ha trabajado previamente con el centro y conoce las instalaciones del SF, la selección se hace únicamente con el personal investigador.

Durante esta visita, se especificará y se formará al personal del SF en:

- El PI que participará en el EC, y el suministro de medicamentos aportados por el promotor. Todo medicamento implicado en la realización de un EC deberá ser aportado por el promotor; si bien es cierto éste suele dejar en manos del SF la gestión de la rama comparadora cubriendo así únicamente una parte de su responsabilidad
- Forma farmacéutica, acondicionamiento, preparación y dispensación
- Confirmación de la recepción de los envíos de medicación y material del estudio
- Control del estoc y condiciones de conservación
- En el caso de EC aleatorizados, si el farmacéutico juega un papel en dicha aleatorización, deberá ser definida en esta visita.

## Introducción

- Enmascaramiento de la medicación en el caso de EC doble ciego donde el SF sea parte del personal no ciego.
- Control de las devoluciones de pacientes y del estoc en caso de caducidad o fin del estudio

### *Visita de seguimiento:*

A lo largo de todo el EC, el monitor realizará una serie de visitas, cuya cadencia vendrá definida por el promotor para validar el correcto uso del PI.

Durante estas visitas, el SF deberá proporcionar la información siguiente:

- Control del estoc y trazabilidad de las dispensaciones a pacientes
- Trazabilidad de las devoluciones del PI en caso de que el EC las tuviera
- Registro de las temperaturas desde el inicio de la custodia de la medicación ya sea a temperatura ambiente, nevera o congelador. Dichos registros se deberán acompañar de los certificados anuales de calibración de las sondas de temperatura
- Documentación de los envíos recibidos

Las visitas se realizarán de manera remota o presencial, pero en ambos casos, se deberá proporcionar toda la información en el formato adecuado.

### *Visita de cierre:*

En las visitas de monitorización se revisa la medicación, las prescripciones, dispensaciones y devoluciones, los registros de temperatura y actualiza el Archivo.

La visita de cierre es la última visita del monitor al SF y en ella se revisa y, en su caso, se completa el Archivo de Farmacia. Una vez realizada la comprobación, por norma general, el archivo será unificado con el archivo del investigador, quedando documentada la retirada y unificación del Archivo y será responsabilidad de éste, custodiarlo durante los siguientes 25 años. Como excepción, en los EC donde el SF juega un papel como personal no ciego, si el promotor considera que, aún finalizado el estudio, el IP no puede tener dicha información, será

## Introducción

responsabilidad del SF realizar la custodia del archivo durante los años establecidos en la ley vigente.

### *Visitas de Inspección y Auditorías de Calidad:*

Las inspecciones pueden llevarse a cabo durante o después del EC; como parte de la verificación de las solicitudes de autorización de comercialización de un medicamento; o como seguimiento de éstas.

Durante dichas visitas se deberá proporcionar toda la documentación generada por parte del SF durante el transcurso del EC.

Por otro lado, tenemos las auditorías de calidad. Las Inspecciones son procedimientos externos al promotor, en cambio las auditorías son llevadas a cabo a petición del promotor, pero de manera independiente con el fin de garantizar el correcto funcionamiento del EC de acuerdo al protocolo de estudio y las BPC.

### *1.7.6. Contract Research Organization (CRO) y Monitores*

Será competencia del promotor del ensayo establecer el alcance de la monitorización, así como la naturaleza de la misma en cada ocasión. En cualquier caso, el monitor deberá llevar un control para asegurarse de que la investigación cumple sus objetivos.

El promotor tiene la opción de contar con monitores propios para la realización de las tareas de monitorización o delegarlo en empresas especializadas que proporcionan esos servicios. A estas empresas se les denominan *Contract Research Organization (CRO)* y proveen servicios de gestión de EC para las industrias farmacéutica, biotecnológica y de dispositivos médicos.

Los servicios de las CRO incluyen entre otros, asuntos regulatorios, selección y activación de centros, soporte al reclutamiento, monitorización clínica, gestión de datos, logística del EC y farmacovigilancia entre otros.

Las responsabilidades por tanto de un monitor son:

- Ser la vía de comunicación entre el promotor y el centro investigador antes, durante y al finalizar el EC.

## Introducción

- Verificar que el investigador y todo el equipo que participará en la realización del EC tienen la experiencia necesaria y están entrenados en BPC y el protocolo del estudio. Además, deberá también comprobar que las instalaciones son las adecuadas durante todo el periodo que dure el EC.
- Comprobar que los PI se reciben, almacenan, preparan, dispensan, devuelven y se destruyen de acuerdo a lo establecido en el protocolo.
- Asegurarse de que los pacientes firman correctamente el CI y todas las versiones que puedan ir actualizándose a lo largo del estudio.
- Verificar que los pacientes cumplen todos los criterios de selección. Realizar el seguimiento de todas las visitas establecidas y comprobar que queda registrado correctamente en los documentos fuente del EC. Si se detectara alguna discrepancia en los registros, informar al investigador para realizar las correcciones pertinentes.
- Asegurarse de que todos los acontecimientos adversos graves son identificados y notificados en los plazos estipulados al promotor y éste a las agencias competentes.
- Supervisar que se archivan y se mantienen actualizados todos los documentos esenciales del estudio.
- Realizar y remitir al promotor informes sobre todas las visitas de monitorización realizadas en el centro investigador.

Las tareas que se acaban de describir, se llevan a cabo a través de una serie de visitas a los centros investigadores. En el apartado anterior se han descrito la tipología de visitas y actividades que se realizarían en cada una de ellas en el SF. A continuación, se describen dichas visitas realizadas con el IP y coordinadores del estudio:

- Visita de preselección: en esta visita, el monitor deberá ser capaz de cerciorarse que tanto el IP como el personal del centro tienen experiencia en BPCs y se dispone de las instalaciones adecuadas para llevar a cabo todos los procedimientos que marca el EC; además se deberá verificar que el centro es capaz de reclutar el número de pacientes requeridos por el promotor y que se podrá cumplir con los plazos de tiempo establecidos en el protocolo

## Introducción

- Visita de inicio: después de contar con las autorizaciones de la AEMPS y el CEIm, se realizará una visita para iniciar el estudio y formar al personal participante en:
  - Objetivos del EC, aspectos prácticos y BPCs
  - Protocolo; criterios inclusión/exclusión, reclutamiento de pacientes, retirada de pacientes, procedimientos y visitas;
  - Consentimiento informado
  - Cómo cumplimentar el CRD
  - Acontecimientos adversos esperables y como notificar los que se produzcan
  - Mantenimiento del archivo del IP, verificación de datos y acceso a documentos fuentes
  - Frecuencia de las visitas de monitorización
- Visita de monitorización: a lo largo del estudio, según la frecuencia establecida por el promotor, se establecerá un calendario de monitorización, en el que se deberá revisar la siguiente documentación y actividades:
  - Verificar que el equipo y las instalaciones siguen siendo las adecuadas
  - Confirmar que el EC se realiza de acuerdo al protocolo del estudio y las BPCs
  - Realizar un seguimiento de los posibles efectos adversos que se hayan producido y comprobar que la notificación ha sido la adecuada
  - Revisar los consentimientos informados, que hayan sido firmados según las BPCs y que se hayan actualizado todas las versiones disponibles
  - Verificar la correcta cumplimentación del CRD a partir de los datos fuente
  - Comprobar el correcto manejo de la documentación del estudio y archivar toda la documentación generada.

## Introducción

Si durante la visita de monitorización se registrara alguna discrepancia, se completaría una *query* que debe ser revisada y corregido por el IP en los plazos establecidos según la tipología de dicha *query*.

- Visita de cierre: se puede producir un cierre del estudio ya sea por el cumplimiento de todo el proceso del EC, por el fin prematuro del estudio por decisión del promotor, a petición del IP, por bajo reclutamiento o por el incumplimiento del centro del procedimiento del EC o BPCs. En esta visita se deberá:
  - Archivar la documentación del estudio
  - Devolver o destruir todo el material sobrante
  - Unificar los diferentes archivos del centro
  - Notificar el fin del EC a la EMPS y el CEIm

La visita de cierre únicamente se llevará a cabo cuando todos los pacientes incluidos se hayan evaluado y estén resueltas todas las *queries*.

### 1.7.7. Sujetos participantes en el EC

Los participantes en un EC son la piedra angular sobre la que se cimienta toda la investigación clínica. Históricamente, los pacientes no han jugado un papel importante en el diseño de la investigación dado que se ha supuesto que esto es territorio de los investigadores y que es demasiado complicado; pero a medida que han transcurrido las décadas, el papel de éstos han ido ganando protagonismo hasta el punto de que incluso se ha incorporado la figura del representante de los pacientes en el CEIm<sup>14</sup>.

Durante el trascurso del desarrollo de un medicamento, encontramos dos tipos de participantes. En los estudios de fase I, los sujetos de estudio son voluntarios sanos, que no padecen la enfermedad objeto de estudio, y cuya participación ayudará a obtener información de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia. Excepcionalmente, se pueden realizar estudios de fase I en pacientes (por ejemplo, en casos en que el fármaco es muy tóxico o la enfermedad es muy grave). En todos estos casos, el sujeto no se espera que obtenga ningún beneficio clínico de su participación en el estudio:

## Introducción

En los estudios de la Fase II y III, contaremos con los pacientes con la patología en estudio. En estos estudios normalmente el paciente obtiene un beneficio clínico.

Cabe destacar que a diferencia del resto de participantes que nos encontramos en los EC, los participantes de un estudio no tienen responsabilidades definidas más que la intención de participar en ellos y ésta puede ser retirada en cualquier momento del EC. Si bien es cierto que, consiguiendo que estos sujetos pasen de un papel pasivo en todo el proceso de investigación a un papel activo, se puede acelerar los avances en los tratamientos, ya que contribuyen a identificar y priorizar preguntas a las que debe responder la investigación.

### *1.7.8. Institutos de investigación de los centros hospitalarios participantes*

Por norma general, los centros hospitalarios cuentan con entidades llamadas Institutos de Investigación que se encargan de la actividad de investigación e innovación del centro y en la formación científico-médica de los profesionales.

Lo profesionales que participan tanto en investigación preclínica como clínica: Investigadores, Coordinadores, CTAs y Data Entrys entre otros forman parte de estos institutos de investigación.

Toda la gestión de contratos con el promotor, también será gestionada por estas instituciones, así como la gestión de la facturación y la distribución de los pagos con los servicios implicados, tal y como se desarrollará en el apartado 1.6. Remuneración por la participación en Ensayos Clínicos de la introducción.

## **1.8. *¿Qué implica la realización de Ensayos Clínicos para los Centros Hospitalarios?***

### *1.8.1. Procedimientos clínicos*

La realización de EC con nuevas moléculas implica la necesidad de realizar un seguimiento más exhaustivo de los pacientes participantes en estudio, con el fin de poder cumplir los objetivos de seguridad y eficacia<sup>8</sup>.

## Introducción

Esto comporta que, si un paciente para una determinada patología y tratamiento establecido en condiciones estándar de tratamiento realizara un seguimiento cada tres meses, seis o incluso anual en un centro hospitalario, al ser incluido en un EC, vea aumentada la programación a visitas quincenales o mensuales.

De esta manera, la inclusión de pacientes en EC en un centro, a su vez, comportará un aumento de carga asistencial para el IP que llevará a cabo el seguimiento de estos pacientes y repercutirá a su vez en el circuito asistencial global del servicio y del centro. Esto es consecuencia del hecho de que no únicamente el paciente verá aumentadas sus visitas con su médico, sino que la valoración de dicha eficacia y seguridad de los tratamientos deberá ser comprobada a través de una serie de procedimientos analíticos y pruebas diagnósticas entre otras.

Los promotores de la investigación, durante el desarrollo del protocolo de estudio, elaboran una serie de calendarios donde estipulan para cada una de las visitas que realizará el paciente, todos los procedimientos que se llevarán a cabo, las determinaciones analíticas que se deberán realizar y los procedimientos extra que deberán ser programados.

Antes de la aceptación de la realización de un EC en el centro participante, el IP deberá evaluar toda esta serie de procedimientos para poder garantizar que se podrá llevar a cabo esta actividad extra generada por todos los pacientes que sea capaz de reclutar, sin interferir en la actividad asistencial programada del hospital.

Pocos estudios evalúan el impacto sobre los costes que generan los pacientes de EC en referencia al exceso de los procedimientos extras generados.

### 1.8.2. Medicación de ensayo clínico

Como hemos definido en el inicio de la introducción, la realización de EC va encaminada a estudiar una serie de propiedades, farmacológicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y de seguridad del PI.

Con este fin, durante todo el proceso de desarrollo del medicamento, el PI será probado en los sujetos de estudio durante las 4 fases de investigación ya sea de manera única o utilizando comparadores.

Según la metodología de estudio, podemos encontrar investigaciones donde únicamente se administrará el medicamento en estudio, de manera abierta o en las que el medicamento en estudio se comparará con placebo o con un comparador activo, normalmente la opción

## Introducción

terapéutica que se encuentre comercializada en ese momento para así poder demostrar eficacia como mínimo igual y, en el mejor de los casos, superior a la actual<sup>34-36,60</sup>.

Es por ello que definiremos producto en investigación como la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un EC, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado<sup>14</sup>.

Los ensayos clínicos requieren muchos recursos humanos y materiales, pero también pueden funcionar como una fuente indirecta de financiación puesto que toda medicación en investigación debe ser proporcionada por el promotor del estudio<sup>14</sup>. Según qué necesidades terapéuticas esté cubriendo, podrá suponer un ahorro económico al sistema sanitario, bien al centro hospitalario si dicha medicación es de uso hospitalario, o al sistema nacional si la medicación sigue el circuito de dispensación en farmacia comunitaria<sup>61-63</sup>. La cuantificación adecuada de los ahorros de costes asociados con los ensayos clínicos es fundamental para gestionar la investigación de forma proactiva.

Cabe mencionar que el proceso de investigación de un medicamento puede estar encaminado a conseguir cubrir una necesidad terapéutica hasta la fecha no resuelta, o buscar una alternativa terapéutica más eficaz que la actual en el mercado. En el primer caso, si en el momento de realizar la investigación no hay disponible ningún tratamiento para la patología de estudio, el suministro por parte del promotor al centro hospitalario no supondría ningún coste evitado puesto que el paciente en condiciones de tratamiento estándar no recibiría tratamiento alguno. Únicamente en el caso de que la participación en el EC y el consecuente uso de la medicación estuviera sustituyendo al uso de un tratamiento ya establecido, el coste evitado sería el coste correspondiente al tratamiento comparador suministrado en el EC.

En los últimos años han surgido publicaciones en las que se intenta cuantificar el coste evitado durante la realización de EC, principalmente en el ámbito de la oncología.

Mañes-Sevilla et al, analizaron un total de 37EC en cáncer de mama estableciendo un coste evitado en medicamentos de 957,246€<sup>64</sup>. Uecke et al, estimaron los costes evitados en 1,5 millones de euros entre 2002 y 2005 en Alemania analizando 88EC en oncología<sup>62</sup>. Grossi et al, analizaron el ahorro en 12 EC durante el 2010 para el tratamiento de cáncer de pulmón estimando un ahorro de 243,154€<sup>63</sup>.

## Introducción

Shen et al, establecieron en 2008 a través de un estudio retrospectivo en Taiwán el ahorro de alrededor 11 millones de dólares en costes evitados en medicación, lo que suponía un ahorro de 3.900\$ por paciente al año. De los estudios analizados, el 85% correspondían a EC realizados en el servicio de oncología<sup>65</sup>.

Bredin et al, revisaron unos 43EC que representaban ahorro en medicación en el servicio de oncología entre los años 1992 y 2007, estableciendo un rango medio de ahorro en medicación entre 9.868\$ y 46.640\$ por paciente incluidos<sup>61</sup>.

LaFleur et al, analizaron los EC realizados entre 2000-2001. Incluyeron un total de 139EC de los cuales 107EC (77%) suponían un coste evitado en medicación establecido en 2,6 millones de dólares por año fiscal<sup>66</sup>.

McDonagh et col, hicieron un ejercicio similar para los EC comprendidos entre 1996 y 1997. Incluyeron un total de 72EC y calcularon una reducción de los costes de 2,9 millones de dólares en medicación, representando el 8% del presupuesto anual en medicamentos de las instituciones que llevaron a cabo los EC<sup>67</sup>.

Calvin-Lamas et al, realizaron un estudio observacional para estimar el ahorro en medicación de los EC realizados entre 1996 y 2013, estableciendo un coste evitado de 696.002€ por la inclusión de 136 pacientes<sup>68</sup>.

### 1.8.3. Instalaciones y personal de Ensayo Clínico en el centro

Para la realización de EC, los centros participantes deben contar con una serie de instalaciones que permitan cumplir con el protocolo de EC y las BPCs<sup>14</sup>.

Los espacios habilitados deberán garantizar la privacidad de los pacientes reclutados; la capacidad de almacenar las muestras, materiales, medicación y archivos en un lugar restringido y contar con los instrumentos de medida adecuados y certificados anualmente.

En cuanto a la documentación del estudio, el IP deberá contar con unos espacios habilitados de acceso restringido durante todo el tiempo que dure el estudio y se deberá custodiar de acuerdo a la normativa vigente durante los 25 años posteriores al fin del estudio<sup>14</sup>. En el caso de que exista documentación en otros servicios del centro, como puede ser el SF, éstos deberán tener

## Introducción

la misma consideración y obligaciones que el IP. Una vez finalizado el EC, todos los documentos si lo aprueba el promotor, deberán ser unificados en un único archivo.

Una correcta disposición de espacios, garantizará el correcto procedimiento de cada una de las visitas que debe completar el paciente, y facilitará un correcto reclutamiento y cumplimiento del calendario establecido por el promotor.

En función de la capacidad de los servicios para realizar EC y el volumen que lleven a cabo, se contará con una plantilla más o menos amplia que permita poder garantizar el buen funcionamiento de los EC. Como norma general, cada servicio debería contar con un CEC, aunque hay servicios pequeños que pueden compartir uno si su volumen no es muy grande. En el caso de servicios más grandes como oncología o reumatología en el caso de nuestro centro, encontramos plantillas con personal que va de entre 3 a 5 CEC, varios CTAs, y data entrys.

Es muy importante que la ratio personal colaborador/actividad de EC esté muy bien compensado para poder cumplir los objetivos establecidos en los protocolos, cumplir el correcto reclutamiento, realizar de forma adecuada los procedimientos por cada visita de los pacientes incluidos, resolución adecuada de las *queries*, cumplimentación de los CRD; facturación de las visitas realizadas y detección y notificación de las posibles reacciones adversas.

### 1.8.3.1. Instalaciones Servicio de Farmacia

Como hemos comentado, todo EC con medicación, debe ser gestionado por el SF. Este servicio debe contar con unas instalaciones adecuadas para garantizar en todo momento la custodia adecuada de la medicación de estudio<sup>14</sup>.

Tanto si la medicación es de nevera, congelador o ambiente, el SF deberá garantizar una monitorización continua de dicha temperatura y contar con sistemas de alarma que puedan detectar y avisar a los responsables pertinentes. Toda desviación de temperatura que se produzca, deberá ser notificada de manera urgente al promotor para que pueda evaluar la viabilidad de la medicación. Anualmente se calibrará el sistema de monitorización de temperatura que debe estar a disposición del monitor cuando se requiera.

En cuanto a las instalaciones donde deba ser preparada la medicación, el SF deberá contar con las cabinas adecuadas de preparación (flujo laminar, biológicos... según las características del

## Introducción

fármaco) todas ellas con su correspondiente mantenimiento y certificación anual también a disposición del monitor para poder certificar el correcto funcionamiento.

Además, el SF debe contar con un farmacéutico responsable del área y con un personal back up, además es recomendable contar con un técnico especialista de laboratorio (TEL) entrenado en el manejo de la medicación de EC. Todo el personal participante debe estar entrenado en el protocolo del estudio y en BPCs que deben ser actualizadas cada dos años.

### **1.9. Remuneración por la participación en Ensayos Clínicos**

Los costes generados por toda la actividad realizada en el centro que participa en el ensayo clínico que se acaba de describir, deben ser asumidos por el promotor de la investigación a través de unos pagos establecidos en el contrato con el centro.

Por norma general y sobre todo en los EC que tienen la industria farmaceuta como promotor, se establecen memorias económicas que recogen los pagos que se realizarán por la actividad prestada por los centros participantes en la investigación. Cuando los promotores son no comerciales (y normalmente entidades sin ánimo de lucro) estas memorias suelen ser de coste 0, es decir, el promotor queda exento de cubrir los gastos y la institución no recibe ninguna compensación económica por participar en el estudio o en los casos en los que se recibe, la cuantía es muy inferior a la que se recibe por los estudios con promotor comercial. La aceptación de este tipo de estudios, y el asumir los costes extras generados por ellos, es la manera que tiene el centro de contribuir a la investigación no comercial e independiente.

Los pagos que realizará el promotor, están descritos en las memorias económicas. En estos documentos, el promotor describirá de manera más o menos detallada los pagos que se efectuaran por cada paciente incluido y cada actividad realizada. Desde las memorias más simples que podemos encontrar donde vemos exclusivamente una cantidad general por paciente incluido; a aquellas más extensas que se detallan para cada visita completada por el paciente, las cantidades económicas por cada procedimiento realizado.

Por tanto, por cada paciente que el IP incluya en el EC, la institución recibirá una compensación económica por los procedimientos realizados. Esta cantidad, será distribuida entre los diferentes servicios implicados en la atención de los pacientes incluidos en el EC a través de diferentes fórmulas pactadas en cada centro (patología, diagnóstico de imagen, laboratorio, farmacia...). Por otro lado, los institutos de investigación que gestionan toda la parte administrativa de la investigación de los centros, también reciben un porcentaje del presupuesto destinado a cubrir

## Introducción

las tareas administrativas e infraestructura; en el caso de nuestro centro, un 25% de los ingresos son retenidos por el Instituto de investigación y un 75% se destina al resto de conceptos. De este último porcentaje se calculan porcentajes destinados a cubrir los diferentes conceptos del estudio.

Y con esta remuneración, ¿qué hacen cada una de las partes implicadas?

### *Instituto de Investigación*

Nuestra institución, percibe un 25% de todos los ingresos que se reciben de cualquier tipo de investigación. Según el informe del balance social de 2019 de nuestra fundación Parc Taulí, esta vía de financiación es una de las 4 que tiene la fundación para hacer frente a toda la estructura organizativa de la institución que comporta según el mismo documento, un total de 67 personas en plantilla:

- Realización de estudios y proyectos por encargos de terceros: EC, estudios post-autorización y otros estudios.
- Presentación de proyectos a convocatorias competitivas locales, nacionales e internacionales.
- Ingresos de innovación: comercialización de productos, colaboraciones público-privadas.
- Acciones de mecenazgos por financiación de actividades vinculadas a finalidades fundacionales.

### *Centro Hospitalario*

Por el uso de instalaciones y del personal, el centro recibirá un 5% del 75% restante destinado a la asistencia del paciente.

Con este porcentaje, el centro debe cubrir el exceso de procedimientos realizados en la atención de los pacientes de EC.

### *Servicios participantes*

El resto de servicios que participen en la atención del paciente, también recibirán una compensación establecida en la memoria en función del tipo de asistencia prestada.

## Introducción

### *Servicio de Farmacia*

Uno de los servicios que participará siempre en los EC con medicamentos, es el SF. En el caso concreto de nuestro centro, el SF recibe una compensación económica por cada paciente incluido en el ensayo para cubrir toda la actividad descrita anteriormente. Al inicio de la firma de contrato, el promotor se pone en contacto con el SF para especificar las actividades que se realizarán por nuestra parte con el fin de establecer la retribución recibida. Los porcentajes que se establecerán por tanto, pueden ser del 0% en caso de investigaciones de Institutos o grupos cooperativos donde las memorias económicas para llevar a cabo la investigación sean 0; 5% en el caso de EC donde se realice la recepción, control, almacenamiento, dispensación del PI sin ningún tipo de preparación previa y control de las devoluciones; 10% si comporta la preparación de la medicación por nuestro equipo de técnicos; y un 15% si debemos realizar enmascaramiento de medicación, completar datos en el CRD o que conlleve algún circuito fuera de lo habitual. Cabe destacar que los porcentajes anteriormente mencionados hacen referencia al 75% que queda después de que se haya extraído de la percepción total el 25% retenido por el instituto de investigación y no al 100% del pago del promotor al centro, por tanto, los porcentajes reales con los que trabaja el SF para hacer frente a los gastos del Área de Ensayos Clínicos (AEC) son del 3,75%, 7,5% y 11;25% del pago por paciente incluido emitidos por el promotor. En caso de que el centro no incluyera pacientes y por tanto no hubiera pago alguno, no habría compensación por las actividades realizadas por el servicio a lo largo del EC (visitas de inicio, monitorización y cierre; custodia de medicación, control de temperaturas y/o destrucción de medicación).

Se puede considerar que, a nivel de gasto en medicación, la participación en EC puede suponer un ahorro importante, ya que el hospital deja de financiar el tratamiento farmacológico de los pacientes de EC. No obstante, no existen análisis sobre el impacto económico que supone la participación en EC en centros hospitalarios, ni de forma concreta en el SF cuya participación es obligatoria en toda investigación clínica con medicamentos.

### *Equipo investigador*

El resto de la cantidad satisfecha por el promotor al centro se destina a compensar los servicios prestados por el equipo investigador. Esta cantidad deberá utilizarse para hacer frente a los gastos generados por las instalaciones y el personal necesario para la realización de los EC. Es decir, será responsabilidad del servicio al que pertenece el IP, asumir los gastos del personal contratado para la realización de EC: investigadores, coordinadores, CTAs, Data entrys;



## Introducción

En las últimas décadas los costes para la industria farmacéutica y de productos sanitarios de la realización de EC se han visto sustancialmente reducidos por la incorporación de centros en los países en desarrollo, por lo que cada vez más se están llevando a cabo EC de fase 2 y 3 en lugares tales como India y Sur América. El pronóstico para el 2020 indica que el 66,8% de los estudios clínicos serán conducidos en países desarrollados (en contraste con el 76% actual) y que 25,2 % de los EC se conducirán en países emergentes (en contraste con el 15,7% actual)<sup>17</sup>. De los países emergentes, China se perfila como el líder del grupo con el mayor crecimiento en los siguientes 5-7 años <sup>72</sup>. Dentro de las razones que explican el posible descenso de EC en los EE.UU. por ejemplo, se encuentran el alto coste financiero, los largos plazos de tiempo para obtener las aprobaciones regulatorias, las dificultades en el reclutamiento y retención de los participantes, los obstáculos normativos y administrativos, la desconexión entre la investigación clínica y la atención médica, y las barreras relacionadas con la globalización de dicha investigación<sup>73</sup>.

Según el diseño del estudio, la mayoría de registros del ClinicalTrials.gov corresponden a EC experimentales (66,97%), mientras que los observacionales corresponden al (33,03%).

Según la fase del EC, el mayor número de EC registrados en *Clinicaltrials.gov* son de fase II (36,62%), seguido por los de fase I (25,91%) y fase III (21,74%)<sup>74</sup>.

Los principales patrocinadores de EC en el mundo son la industria farmacéutica, a partir de ahora se referenciará en el texto como promotores comerciales, con un (50,83%) y los institutos de salud, nombrados como promotores no comerciales, con un (49,17%). A la cabeza en la industria farmacéutica encontramos a GlaxoSmithKline (4.474 EC), Pfizer (4.352 EC) Merck (3.776 EC), Novartis (3.710 EC) y Sanofi (2.547 EC). En cuanto a los promotores no comerciales tendríamos al National Cancer Institute (9.537 EC) seguido muy por detrás por el National Institutes of Health Clinical Center (1.939 EC) entre otros <sup>75</sup>.

### 1.10.2. Europa

Europa, junto con EE.UU. y Asia, es una de las regiones del mundo donde se realizan más EC.

Actualmente, según ClinicalTrials.gov, hay registrados un total de 43.274 EC (figura 8). La gran mayoría se realizan en Francia, Alemania, Reino Unido e Italia. Cabe destacar que el interés de las compañías farmacéuticas ha aumentado por una serie de ventajas que presenta nuestra región.



## Introducción

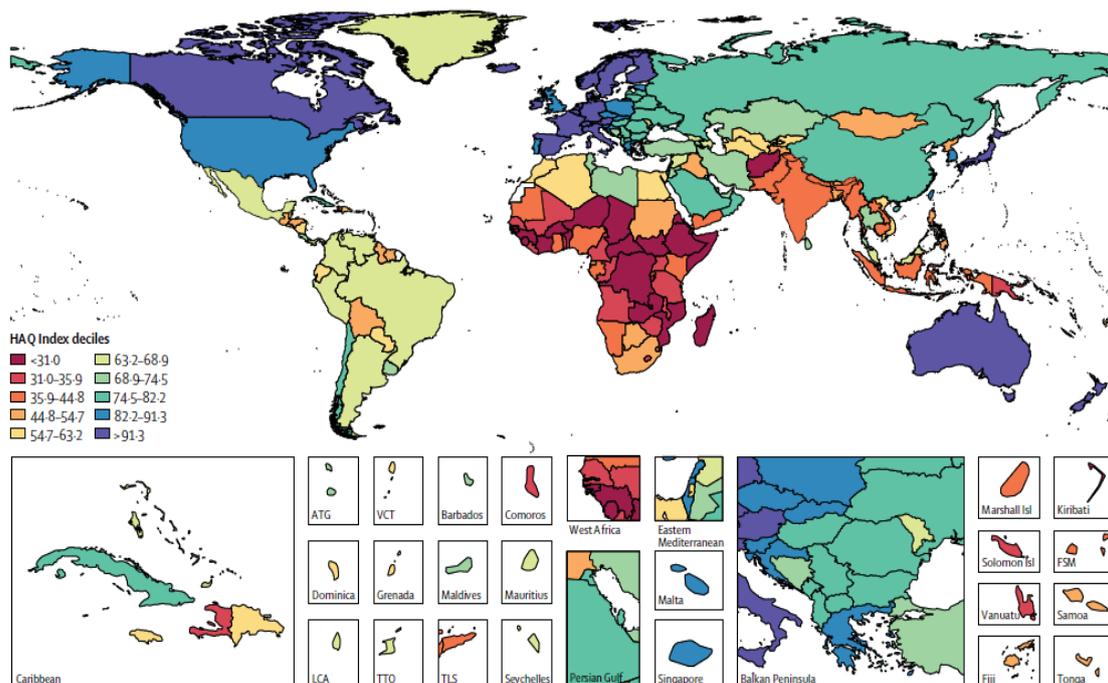
Otra de las principales ventajas de Europa es la legislación que regula los EC, ya que ésta promueve su realización de manera rápida y ágil. Gracias esta legislación <sup>78</sup>, las normas para la realización de EC son homogéneas en toda la Unión Europea.

El hecho de que hay una regulación que agrupe a tantos países, permite aumentar el potencial de reclutamiento con un menor trámite burocrático. El tiempo medio necesario para la aprobación de nuevos EC, se situaría en torno a los 70 días <sup>79</sup>.

Los EC realizados en Europa, además deben cumplir con las normas de BPCs, otro punto importante a tener en cuenta a la hora de realizar una investigación. Con esta norma, se garantizan los principios éticos y de calidad de la investigación con el objetivo de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los participantes en la investigación clínica, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki <sup>52,80</sup>.

También cabe destacar la calidad de los sistemas sanitarios de los países en los que se va a realizar un EC, ya que de ello dependerá en gran medida la fiabilidad de los resultados de la investigación. La mayoría de los países europeos cuentan con sistemas sanitarios de excelente calidad, tal y como se desprende del estudio publicado en *The Lancet* en el que se valoraba dicha calidad (figura 10)<sup>81</sup>.

Figura 10 Mapa con el Índice de Acceso y Calidad en el Cuidado de la Salud (HQA, siglas en inglés) de cada país en el año 2016. Extraído de Fullman-Yearwood-Abay-Abbafati et al (2018) <sup>81</sup>.



## Introducción

### 1.10.3. España

Según la Memoria de actividades de 2019 de la AEMPS publicada en julio de 2020<sup>82</sup>, sólo en ese mismo año, se autorizaron un total de 833 EC con lo que se confirma la línea ascendente desde los 780 de 2017 y los 800 de 2018. De estos, 663 EC (79,60%) correspondían a EC donde el promotor de la investigación era la industria farmacéutica y 170 EC (20,40%) de promotores no comerciales que incluyen investigadores, grupos científicos o universidades. A diferencia de los datos a nivel mundial, en nuestro país, la investigación promovida por la industria farmacéutica tiene un peso mucho más importante frente a otro tipo de promotores a pesar de contar con varios grupos cooperativos nacionales.

Con respecto al número y la ubicación de los centros participantes, cabe señalar que la mayoría de los EC que se realizan en España son multinacionales y en el 81,5 % de los en 2019, han participado centros de otros Estados miembros de la UE. Si se considera el número de centros participantes en España, una amplia mayoría de los ensayos clínicos fueron multicéntricos (86,4%), y solo en el 13,6% participó un solo centro<sup>82</sup>.

A parte de todas las ventajas que muestra nuestro país, equivalentes a las que encontramos en las descritas a nivel europeo, queremos destacar un punto de los recién citados: la existencia de diversos grupos cooperativos nacionales de investigación en oncología médica con el fin de fomentar una investigación independiente; divulgar los resultados obtenidos, contribuyendo así a la evidencia científica, la difusión de los conocimientos, la docencia y la formación continuada; y por último, establecen vínculos con las asociaciones que congregan pacientes que han desarrollado un determinado tipo de tumor, para colaborar en las campañas de concienciación y divulgación<sup>83</sup>.

La dilatada experiencia de los profesionales participantes en estos grupos cooperativos de investigación, facilitan el desarrollo de EC con nuevas terapias de manera más óptima. Gracias a estos grupos, tanto la selección de los hospitales participantes como el reclutamiento de pacientes y el inicio del estudio pueden realizarse de manera más rápida.

Una posible ventaja competitiva de nuestro país, si se potencian los recursos humanos y técnicos dedicados a la investigación clínica, es el hecho de que España puede llevar a cabo EC de calidad, cuyo interés científico social y para el sistema sanitario pueda ser elevado. La investigación clínica mejora la calidad de la asistencia médica y, en sus distintas vertientes, debe fomentarse como actividad esencial en la práctica de la medicina moderna<sup>84</sup>.



## **2. Hipótesis y objetivo**



## Hipótesis y Objetivos

### 2.1. Hipótesis

La realización de EC con medicamentos supone no sólo un acceso a las últimas terapias disponibles y la posibilidad de tratamiento de pacientes sin ninguna otra opción terapéutica, sino que además puede suponer un ahorro importante para el centro participante tanto en costes derivados de la medicación como en la asistencia médica del paciente.

Por otra parte, un sistema de remuneración por parte del promotor al SF basado en la actividad generada por cada EC es más equitativo y sostenible que el actual basado en un porcentaje por cada paciente incluido en el estudio.

### 2.2. Objetivos

#### 2.2.1. Objetivo General:

- Evaluar el impacto económico que implica la participación en EC tanto en medicación como en asistencia médica, en un período de 5 años en un hospital de segundo nivel.

#### 2.2.2. Objetivos Específicos:

##### 2.2.2.1. Objetivos referentes a la participación en EC a Nivel Hospitalario

- Evaluar el ahorro en medicación de uso hospitalario con la realización de EC en un período de 5 años en un hospital terciario.
- Evaluar el impacto económico que implica la asistencia médica de un paciente de EC para el centro.
- Diferenciar el ahorro tanto en medicación como en asistencia en función del promotor del estudio, bien sea comercial como no comercial o aquellos estudios donde las memorias económicas son 0.
- Evaluar el ahorro global que comporta la realización de EC con medicación de uso ambulatorio (la medicación de EC no corresponde a medicación de uso hospitalario o

## Hipótesis y Objetivos

dispensación hospitalaria) es decir, que el coste y dispensación de los tratamientos de estas patologías en condiciones habituales sería a través de farmacia comunitaria y no implicaría un coste de tratamiento en los centros hospitalarios.

- Analizar el impacto económico según los servicios que realizan dichos EC en un período de 5 años para establecer en qué especialidades se observa un mayor impacto.
- Valorar el impacto que representa la participación en EC con nuevas terapias en cuanto a la continuidad de estos tratamientos una vez finalizado el estudio y en la introducción de los tratamientos en el hospital.

### 2.2.2.2. Objetivos referentes a la participación en EC en el Servicio de Farmacia

- Evaluar el sistema actual de remuneración basado en porcentajes (5%, 10% y 15%) en base a la complejidad establecida durante la redacción de los contratos con el promotor.
- Estimar el coste de la realización de la actividad generada por los EC para el SF: recepción, custodia y mantenimiento de la medicación, preparación, devolución y destrucción y visitas de monitorización.
- Establecer un coste por paciente incluido en el EC para el SF en función de la actividad generada y comparar con el importe establecido en el contrato que recibirá el SF para cubrir la actividad de dicho paciente.
- Analizar el impacto económico que comporta para el SF la gestión de EC que inician y finalizan sin inclusión de pacientes y cuya gestión de la medicación se ha realizado sin recibir compensación económica por parte del promotor.

### **3. Metodología**



### **3.1. Diseño del estudio**

Para poder responder a la hipótesis planteada se ha llevado a cabo un estudio observacional retrospectivo para estimar el impacto económico de los EC en el hospitalario universitario de segundo nivel, Corporación Sanitaria Parc Taulí de Sabadell.

El proyecto, tal y como se ha definido en los objetivos, consta de dos partes diferenciadas que consistieron en primer lugar en la evaluación de los costes del servicio de farmacia y el sistema de remuneración por la participación en los ensayos clínicos con la posterior elaboración de una propuesta de sistema de evaluación. La segunda parte del proyecto consistió en la evaluación del impacto económico para el centro de la participación en ensayos clínico.

Para la realización del proyecto, se accedió al programa del Instituto de Investigación e Innovación que gestiona los EC en nuestro centro (GEIC) a partir del cual se seleccionaron de manera retrospectiva aquellos EC con medicamentos de uso hospitalario realizados en los últimos 5 años en función de los criterios de inclusión y exclusión expuestos a continuación.

### **3.2. Criterios de inclusión**

- Objetivos referentes a la participación en EC a nivel hospitalario:
  - EC con medicación iniciados entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y finalizados a 31 de diciembre de 2019 con inclusión de pacientes.
  - EC en los que el servicio de farmacia realiza un registro de las dispensaciones individualizadas por cada paciente incluido y permitiendo realizar una trazabilidad completa de toda la medicación recibida por el paciente.
- Objetivos referentes a la participación en EC en el Servicio de Farmacia (SF):
  - EC con medicamentos iniciados entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y que hayan finalizado a 31 de diciembre de 2019 con inclusión de pacientes en los que farmacia realiza la dispensación de medicación de manera tanto individualizada como dispensación por bloque al IP y éste dispensa la medicación a los pacientes aleatorizados.
  - EC con medicamentos iniciados entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y que hayan finalizado a 31 de diciembre de 2019 sin inclusión de pacientes en los que el servicio de farmacia ha gestionado la medicación de

estudio: recepción, custodia, destrucción o devolución al promotor y/o ha realizado visitas de monitorización del EC.

### **3.3. Criterios de exclusión**

- Objetivos referentes a la participación en EC a nivel hospitalario:
  - EC iniciados entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 pero no finalizados a 31 de diciembre de 2019.
  - EC iniciados entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y finalizados a 31 de diciembre de 2019 sin inclusión de pacientes.
  - EC en los que no se realiza registro de dispensación individualizada por paciente a través del servicio de farmacia, sino que es el IP quien tiene en depósito la medicación y la administra en función de las especificaciones del protocolo.
  - EC suspendidos antes o después de su inicio.
- Objetivos referentes a la participación en EC a nivel de farmacia:
  - EC iniciados entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y finalizados a 31 de diciembre de 2019 sin ningún tipo de actividad en el Servicio de farmacia.
  - EC suspendidos antes o después de su inicio sin inclusión de pacientes.

Se elaboraron dos protocolos en los que se estableció la metodología para la obtención de forma sistemática de los datos de los EC seleccionados, de los pacientes incluidos en ellos y de los costes generados:

- Protocolo estimación de costes (PEC) del impacto económico de un EC en el centro.
- Protocolo estimación de costes referentes a la actividad del SF.

En dichos protocolos se establecen las variables de extracción para cada EC y paciente incluido y los procedimientos por los cuales se establecen los costes de cada una de las variables definidas.

En la elaboración, validación y aplicación de éstos, se contó con la participación del equipo de Investigadores y coordinadores de los EC incluidos en el proyecto; la secretaría del CEIm y el departamento de facturación de la Fundación del centro; los profesionales del área de EC del SF.

## Metodología

Una vez aplicados los protocolos descritos a todos los EC seleccionados, se procedieron a introducir todas las variables extraídas en dos bases de datos elaboradas para los dos grupos de objetivos establecidos.

### **3.4. Protocolo estimación de costes (PEC) del impacto económico de un EC en el centro**

Para la estimación del impacto económico de un EC a nivel hospitalario se tuvieron en cuenta dos grupos de recursos principales: sanitarios y medicación.

Para poder realizar la estimación de los recursos utilizados, previamente se definieron los siguientes términos:

- Procedimiento/Tratamiento estándar:  
Se entiende como tal todos los procedimientos y medicación que utilizaría un paciente con la patología descrita y durante el periodo de tiempo establecido en el protocolo del EC si dicho paciente hubiera sido tratado según práctica clínica habitual.
- Procedimiento/Tratamiento por protocolo:  
Se entiende como tal todos los procedimientos y medicación que utilizará un paciente participante en un EC durante el periodo establecido en el protocolo.
- Procedimiento/Tratamiento asumido por el promotor:  
Se entiende como tal todos los procedimientos y medicación definidos en el EC que asumirá el promotor mediante el pago establecido en la memoria económica o el suministro de medicación.

#### **3.4.1. Valoración de recursos sanitarios**

Se definió como recursos sanitarios aquellos procedimientos realizados durante la atención del paciente dentro del periodo establecido en el protocolo del EC. Dichos procedimientos se clasificaron y establecieron sus costes de la siguiente manera:

- Visitas médicas presenciales, telefónicas y visitas enfermería: se estableció a partir del diario oficial de la Generalitat de Catalunya puesto que nuestro departamento de contabilidad no tenía dicha información.
- Hospitalizaciones: Se estableció un coste por día de hospitalización n planta de 235,69€ facilitado por el departamento de contabilidad analítica.

## Metodología

- Sesiones de tratamiento: el coste de la sesión de tratamiento administrado en Hospital de Día (HD) de Oncología/Hematología se estableció a partir de la relación que nos proporcionó el departamento de contabilidad analítica en el que 2 horas y 30 minutos en HD, tenían un coste de 215,76€. Para cada tratamiento se estableció la duración de la administración de la medicación en sí, los periodos de lavado entre tratamientos, periodo de reposo y con el tiempo total de manera individualizada se estableció el coste de la sesión.
- Técnicas de imagen, pruebas analíticas, patología, microbiología...: contabilidad analítica nos facilitó el catálogo de las tarifas de laboratorio donde se especificaban cada una de las determinaciones que se realizan en nuestro centro; costes de pruebas diagnósticas, anatomía patológica, microbiología... En el caso de las determinaciones analíticas, se listaron para cada EC y paciente, todas las determinaciones requeridas, y se estableció el coste de cada analítica. En el caso de que una determinación no se llevara a cabo en el centro, es decir, se enviara la muestra a laboratorio para analizar y no hubiera precio de tarifa establecido puesto que en condiciones de tratamiento estándar nuestro centro no realiza dichas determinaciones, se determinó coste 0.

Para establecer el coste de los procedimientos anteriormente descritos para cada EC incluido, se establecieron seguidamente los diferentes costes:

- Coste estándar teórico por paciente
- Coste de paciente dentro del protocolo
- Coste teórico asumido por el promotor
- Coste real de cada paciente incluido en el EC
- Coste real asumido por el promotor

¿Cómo se calculó cada coste?

### Coste estándar teórico por paciente

Los IPs y coordinadores de los servicios que accedieron a participar en el estudio, revisaron las patologías descritas en el protocolo del EC y realizaron una descripción de todos los procedimientos que se llevarían a cabo durante la atención de un paciente por práctica clínica habitual en el momento en que se realizó el estudio. En el caso de que el periodo de tratamiento de un estudio se hubiera definido por el promotor como *tratamiento hasta progresión de la enfermedad*, se estableció dicho tiempo en función de los objetivos del EC. Es decir, si el objetivo del promotor era mejorar la supervivencia global (SG) o la supervivencia libre de progresión

## Metodología

(SLP), el marco temporal del estudio se determinó en base a la bibliografía aportada en el protocolo de la SG o SLP.

A todos los procedimientos se le asignó un coste a través del precio de cada procedimiento proporcionado por el departamento de contabilidad analítica según los precios de reembolso establecidos por el CatSalut en 2019. Según el asesoramiento del departamento de contabilidad analítica, se asume este coste para todos los procedimientos realizados desde el 2014 hasta el fin del periodo de reclutamiento de diciembre de 2019 puesto que las variaciones a lo largo de los años de esos costes han sido irrelevantes. El coste total de un paciente en atención clínica habitual fue el sumatorio del coste de todos los procedimientos.

### Coste de paciente dentro del protocolo

A través de los calendarios de visitas descritos en los protocolos de los EC incluidos, se establecieron todos los procedimientos que realizaría teóricamente un paciente una vez fuese incluido en un EC.

En el caso de que el periodo de tratamiento de un estudio se estableciera por el promotor como *tratamiento hasta progresión de la enfermedad*, se siguieron las mismas directrices que en el apartado anterior.

### *Actividad de los coordinadores de estudio*

A diferencia del apartado anterior, a los procedimientos descritos en el protocolo, se añadió la actividad de los coordinadores de estudio que participan durante el transcurso del EC y cuya actividad acompañaba a todo el proceso de atención de los pacientes.

Para llevar a cabo esta asignación de costes se contó con la colaboración de los coordinadores que accedieron a participar durante la elaboración de este protocolo; se definió en una tabla todas las actividades que se realizaban según la tipología de visitas: selección, aleatorización, seguimiento, visita de seguimiento después de la finalización del tratamiento y visita de fin de estudio; y procedimientos que se podían realizar durante éstas: cuestionarios de calidad de vida, recogida y procesamiento de muestras, dispensación de medicación, solicitud de pruebas externas, recolección resultados de pruebas externas e internas, programación de visitas...

Para establecer el precio, durante un mes, los coordinadores de los diferentes servicios, registraron el tiempo que tardaban en realizar dichas tareas para cada una de las actividades que formaban parte de cada visita; a partir del promedio de tiempo de todos los registros

## Metodología

proporcionados y el precio por hora definido de estos profesionales (20,20€ fijado según el coste anual del profesional de 2018, 33.408,07€ repartidos entre el número total de horas del año 2018), se estableció el precio para cada una de las visitas. A continuación, se definen según lo establecido por el grupo de trabajo, las actividades que se engloban dentro de las 5 tipologías de visitas propuestas:

- Visita de selección:
  - Firma de consentimiento.
  - Alta de paciente en IWRS.
  - Gestión de muestras, preparación solicitud y logística del envío.
  - Revisión de los procedimientos a realizar durante la visita.
  - Programación de los procedimientos a realizar: técnicas de imagen, biopsias...
  - Test a realizar por los pacientes: calidad de vida, funcionalidad...
  - Registro en cuaderno de recogida de datos (CRD).

El tiempo promedio de esta visita se estableció en 3,61 horas lo que corresponde a un coste de **72,95€**.

- Visita de aleatorización:
  - Revisión de criterios y recogida resultados de las pruebas gestionadas.
  - Gestión de los procedimientos propios establecidos en la visita: analíticas, cuestionarios...
  - Gestión de muestras y envío a promotor, laboratorio central.
  - Medicación de estudio: asignación, prescripción, recogida en farmacia y dispensación a paciente.
  - Programación de procedimientos de visita de seguimiento.
  - Registro en CRD.

El tiempo promedio de esta visita se estableció en 4,74 horas lo que corresponde a un coste de **95,70€**.

## Metodología

- Visita de seguimiento:
  - Revisión de los procedimientos, analíticas, muestras realizados en la visita anterior; recogida de resultados y archivo.
  - Revisión, registro y notificación de posibles reacciones adversas.
  - Gestión de los procedimientos propios establecidos en la visita: analíticas, cuestionarios...
  - Gestión de muestras y envío a promotor, laboratorio central.
  - Medicación de estudio: asignación, prescripción, recogida en farmacia, dispensación a paciente y recogida de devoluciones.
  - Programación de procedimientos de visita de seguimiento.
  - Registro en CRD.

El tiempo promedio de esta visita se estableció en 3,05 horas lo que corresponde a un coste de **61,70€**.

- Visita de seguimiento después de finalizar el tratamiento del estudio:
  - Revisión de los procedimientos, analíticas, muestras realizados en la visita anterior; recogida de resultados y archivo.
  - Revisión, registro y notificación de posibles reacciones adversas.
  - Gestión de los procedimientos propios establecidos en la visita: analíticas, cuestionarios...
  - Gestión de muestras y envío a promotor, laboratorio central.
  - Recogida de devoluciones de medicación.
  - Programación de procedimientos de visita de seguimiento.
  - Registro en CRD.

El tiempo promedio de esta visita se estableció en 0,74 horas lo que corresponde a un coste de **14,94€**.

- Visita de fin de estudio

## Metodología

- Revisión de los procedimientos, analíticas, muestras realizadas en la visita anterior; recogida de resultados y archivo.
- Revisión de los tratamientos realizados durante el EC.
- Registro en CRD.

El tiempo promedio de esta visita se estableció en 0,86 horas lo que corresponde a un coste de **17,39€**.

El precio de los procedimientos por protocolo se calculó nuevamente con el precio de las pruebas proporcionado por el departamento de contabilidad analítica. El coste total de un paciente por protocolo fue el sumatorio del coste de todos los procedimientos más el de la actividad de los coordinadores.

### Coste de los procedimientos reales de cada paciente incluido en el EC

Para cada paciente incluido en los EC seleccionados, se realizó una búsqueda en la estación clínica HCIS (programa que gestiona la asistencia de los pacientes en nuestro centro), la historia clínica (HC) en formato papel, para aquellos EC llevados a cabo previa informatización de la HC, y los registros de los cuadernos de recogida de datos facilitados por el equipo investigador. Para validar toda esta información, una vez extraído todos los procedimientos, se comparó con las facturas emitidas al promotor donde se detallaban visitas y procedimientos realizados por cada paciente.

El precio de todos los procedimientos se calculó nuevamente en base al precio de las pruebas proporcionado por el departamento de contabilidad analítica, más el coste de la actividad de los coordinadores de estudio.

### Coste teórico asumido por el promotor

Coste teórico que asumía el promotor establecido en la memoria económica del EC durante la asistencia de los pacientes de EC. Las memorias económicas se obtuvieron de la secretaría técnica del CEIm.

## Metodología

### Coste real asumido por el promotor

Una vez se tuvieron los procedimientos reales realizados por cada paciente, se procedió a extraer del programa de facturación de la fundación del centro, todos los costes reembolsados por cada paciente participante en el EC.

### 3.4.2. Valoración de los costes de medicación

Para la realización de un EC con medicación, se requiere el uso de la medicación de estudio propiamente dicha. Incluso, en algunos estudios, para poder cumplir con los objetivos establecidos en el protocolo, debe estar implicada una medicación comparadora.

Para la valoración de los costes de medicación, se tuvo en cuenta tanto la medicación principal del EC, la medicación comparadora si se requería, así como la medicación empleada como tratamiento estándar de un paciente ajeno al EC; y si todo esto era aportado por el promotor o por el contrario debía ser proporcionada por el centro durante la asistencia de los pacientes de EC.

Para establecer el estándar de tratamiento, igual que en los procedimientos previamente descritos, los IPs y coordinadores colaboradores en el estudio, definieron el tratamiento que recibiría un paciente durante el periodo de estudio si dicho paciente no hubiera participado en el EC. El ahorro en medicación para el centro participante se calculó en base al tratamiento estándar descrito en este punto.

En base a esto último, se fijaron 4 situaciones posibles que se describirán según el papel que asuma el promotor respecto a la medicación de EC:

1. El promotor aporta toda la medicación o la medicación aportada sustituye a la medicación estándar de tratamiento: se asumió que el ahorro de tratamiento para ese paciente correspondería al coste del tratamiento según práctica clínica que hubiera recibido dicho paciente durante su atención descrita por los IPs/coordinadores. El coste del tratamiento se calculó en función del coste establecido por el CatSalut durante el periodo del EC y la duración que contempla el periodo de realización del EC.

En el caso de los estudios realizados por los servicios de reumatología y digestivo en el que los fármacos de estudio eran agentes biológicos, se estableció el coste ahorrado en función del precio de tarifa de reembolso fijado por el CatSalut en el año correspondiente a la administración de la medicación; si bien es cierto que no se trataba

## Metodología

del coste real para el centro, la metodología de elección de terapias de estos pacientes basada en tratamientos previos, impedía fijar un único tratamiento de base para establecer un coste estándar.

2. El promotor no aporta la medicación: este caso se contempla en EC principalmente donde los promotores son no comerciales (grupos cooperativos o institutos de investigación), con fondos reducidos y el centro participante asume el coste de tratamiento. Normalmente en estos casos los tratamientos siguen los estándares habituales, estableciéndose un ahorro en el tratamiento igual a 0.
3. La medicación aportada por el promotor no sigue el circuito de dispensación de farmacia hospitalaria: en caso de que la medicación de EC que aporta el promotor, en condiciones estándar de tratamiento, sería suministrada al paciente a cargo del circuito de dispensación y reembolso en atención primaria y farmacia comunitaria, el ahorro establecido para el centro sería igual a 0. De todos modos, se calculó el coste de estos tratamientos para poder establecer que ahorro representa la participación de estos pacientes para el sistema sanitario general. El coste del tratamiento se calculó en función del precio establecido por el CatSalut en los informes de evaluación de medicamentos armonizados del durante el periodo del EC y la duración que contempla el periodo de realización del EC, en DDD (dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo) a PVP + IVA – RDL 8/2010 (en el grupo de fármacos a los que se aplican el RD). Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudo tener en cuenta el copago que realizarían estos pacientes en el circuito de dispensación ambulatorio, por tanto, los valores se expresan en costes generales.
4. El promotor aporta parte de la medicación: se valoró el coste de la medicación ahorrado sólo si el promotor aportaba un fármaco que, en condiciones estándar de tratamiento el paciente recibiría según práctica clínica habitual. En este caso, el coste ahorrado se calculó nuevamente como se acaba de describir, en función del coste establecido por el CatSalut durante el periodo del EC y la duración que contempla el periodo de realización del EC.

## Metodología

Si por el contrario se aportaba una medicación que el paciente no recibiría en condiciones estándar por no tener indicación aprobada en el momento del EC, el ahorro establecido fue igual a 0.

Para el cálculo del ahorro evitado en aquellos fármacos que se dosificaban por medidas antropométricas se estableció un paciente estándar de 1,70 m de altura, 70 kg y superficie corporal 1,81 (fórmula Dubois).

Los cálculos contemplan la utilización completa de los viales, aunque estos no se consuman enteros. No se tiene en cuenta el posible ahorro que se realiza por aprovechamiento de viales en la práctica clínica habitual. Si existen para una misma presentación viales de diferentes dosis, se realizaron los cálculos con el menor número de viales posibles tal y como se realizaría en la práctica clínica habitual, a pesar de que el promotor en el ensayo únicamente proporcionara viales de una única dosis e indicara desechar el sobrante.

Los costes de medicación se establecieron a partir de los precios de facturación del centro respecto al año de inicio del estudio. Para ello se consultaron las diferentes bases de datos de facturación de los 5 años que abarca el estudio (2014-2018).

Una vez definidos los estándares para cada EC, se procedió a revisar el programa de gestión de ensayos clínicos del servicio de farmacia (GEIC) para identificar la medicación proporcionada por el promotor para cada paciente y cada ciclo de tratamiento y la estación clínica HCIS para la medicación proporcionada por el centro.

### 3.4.3. Anonimización de datos

Para garantizar la anonimización de los datos, se empleó para cada paciente incluido en el estudio, el número de aleatorización asignado por el promotor del EC; dicho número se utilizó tanto en la hoja de recogida de datos como en la base de datos de análisis. En ningún registro constó ningún dato personal identificativo del paciente.

La relación entre el número de aleatorización y el de la HC permaneció en el GEIC, programa diseñado para garantizar la anonimización de los datos.

Todos los participantes en este proyecto de investigación que participaron en la revisión de las HC de los pacientes se comprometieron a no divulgar la identidad de los pacientes y a respetar las reglas de confidencialidad relativas a los datos de los pacientes. Los datos personales

## Metodología

recogidos y registrados con motivo del estudio se trataron de acuerdo a la Ley Orgánica 03/2018, de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>85</sup>.

### 3.4.4. Cuaderno de recogida de datos

A partir de la información descrita en este protocolo, se elaboraron 2 formularios de recogida de datos. El primero, el formulario de extracción de datos para el cálculo de impacto económico a nivel hospitalario específico por cada EC, Anexo 1; y el segundo, para cada paciente aleatorizado dentro del EC, Anexo 2.

A modo de ejemplo el Anexo 1 y 2 muestra el formulario de un EC de Oncología donde constan los procedimientos y medicación estándar consensuada con el equipo investigador.

### 3.4.5. Análisis de los datos

A partir de los costes establecidos en este protocolo y su aplicación a los EC que cumplieron los criterios de inclusión, se procedió a calcular los siguientes conceptos de manera individualizada por EC, servicio y de manera global:

- Recursos sanitarios
  - Coste estándar teórico: sumatorio de costes calculados a partir de los procedimientos de un paciente estándar definido por el IP fuera del protocolo de EC. Representa el coste de los procedimientos que se realizarían a los pacientes con las características de los pacientes incluidos en el estudio y que se tratase según práctica clínica habitual.
  - Coste por protocolo teórico: sumatorio de costes calculados a partir de los procedimientos de un paciente incluido en EC si éste cumpliera todo el calendario de visitas y procedimientos definidos en el protocolo. Representa el coste de los procedimientos que se realizarían a los pacientes que se incluyen en el EC.
  - Coste teórico extra para el centro: diferencia entre el coste por protocolo teórico y el protocolo estándar teórico. Representa la diferencia de coste entre los procedimientos que se les realizan a los pacientes que se incluyen en el ensayo clínico y los que no se incluyen.

## Metodología

- Coste teórico asumido por el promotor: pago por paciente incluido en el EC fijado en la memoria económica y que corresponde al coste que asume el promotor por incluir a un paciente en el centro.
- Coste teórico extra asumido por el promotor: diferencia entre el coste teórico extra para el centro y el coste asumido por el promotor extraído de la memoria económica.
- Coste real de los pacientes incluidos en EC: coste calculado a partir de los procedimientos reales realizados por cada uno de los pacientes incluidos en los EC hasta la realización completa del protocolo, progresión o retirada del CI.
- Exceso coste real para el centro: corresponde a la diferencia entre el coste estándar teórico y el coste real de los pacientes incluidos en el EC.
- Coste procedimientos de coordinadores: cálculo de costes generados por la actividad de los coordinadores en cada una de las visitas de atención a los pacientes incluidos en el EC.
- Medicación
  - Coste estándar teórico: coste del tratamiento de un paciente estándar definido por el IP.
  - Coste hospitalario real evitado: coste calculado a partir del consumo real del tratamiento realizado teniendo en cuenta la duración dentro del EC hasta la realización completa del protocolo, progresión o retirada del CI, respecto a la medicación de facturación hospitalaria.
  - Coste atención primaria real evitado: coste calculado a partir del consumo real del tratamiento realizado teniendo en cuenta la duración dentro del EC hasta la realización completa del protocolo, progresión o retirada del CI, respecto a la medicación de dispensación y facturación en atención primaria.

### 3.4.7. Análisis de sensibilidad

La metodología de este estudio se basa en la cuantificación real de los procedimientos y medicación de los pacientes incluidos en los EC, es decir, el resultado de todas las visitas completadas hasta el fin de su participación en el EC, ya sea por retirada voluntaria del consentimiento, progresión, fallecimiento o fin del estudio.

Sin embargo, la metodología del cálculo de costes evitados del resto de estudios publicados se basa en la extrapolación de los costes de un número ciclos de tratamiento determinados a todos

## Metodología

los pacientes incluidos en base al periodo de tratamiento completo descrito en el protocolo. Es decir, no se tiene en cuenta la posibilidad de que los pacientes no cumplan todo el calendario completo del EC.

Para poder comparar la metodología planteada en nuestro estudio con la del resto de publicaciones, se realizó el cálculo en base a la metodología de dichos estudios. Por tanto, para todos los pacientes incluidos, se calculó el coste tanto en procedimientos como en medicación realizados si se hubiera completado todo el calendario definido por los protocolos de los EC incluidos.

### ***3.5. Protocolo estimación de costes referentes a la actividad del Servicio de Farmacia***

La actividad en el AEC del SF es llevada a cabo por dos tipos de profesionales, farmacéutico y técnico especialista de laboratorio (TEL). En función de quien realiza cada tarea se asignarán los costes de dicha actividad en base al coste que tiene para el servicio la hora de cada profesional (la hora se calculó en relación al coste anual del profesional y el número total de horas del año 2018).

Así pues, la hora del farmacéutico se ha establecido en 20,20€ (Coste anual para el SF 33.408,07€ repartidos en 1.654 horas) y la hora del TEL en 14,68€ (Coste anual para el SF 24.286,24€ repartidos en 1.654 horas).

Para poder asignar un coste a cada EC, se procedió a utilizar un sistema de costes completos basados en actividad, por el que se consideran todos los costes que se han tenido que realizar para la prestación del servicio. Es un sistema más complejo y que necesita más información para imputar los costes a las diferentes actividades que realiza cada sección, pero nos da mucho más detalle del coste de cada actividad que realiza nuestra área. Este sistema también es más útil a la hora de fijar tasas y precios a los servicios prestados al promotor, ya que proporciona una información más ajustada de los costes totales de cada actividad final.

Por tanto, siguiendo esta directriz se ha procedido a establecer por un lado los costes de la actividad directa y por otra la indirecta. Los costes directos harán referencia a toda actividad generada por la realización de un EC, pudiendo distinguir 2 bloques principales de trabajo; el primero relacionado con la actividad generada en torno a la gestión de la medicación de estudio y el segundo, relacionado con la monitorización del EC en general.

## Metodología

Por otra parte, contaremos con los costes fijos o indirectos, es decir, aquellos costes fijos que no dependen de la actividad propia de un EC. En este caso, los costes indirectos estarán haciendo referencia por un lado a las instalaciones y recursos necesarios para el correcto funcionamiento del AEC y por otro a los costes de personal que está haciendo actividades de soporte y no de manera concreta para un EC.

Cuando se realiza un cálculo para imputar un coste a una actividad o un producto, se deben cubrir los costes directos, los indirectos y además aplicar un margen adicional conocido como beneficio. Este protocolo, está elaborado para cubrir únicamente los gastos del AEC, es decir, para no perder dinero, no se ha tenido en cuenta ese beneficio que aplicaría cualquier empresa que ofrezca un producto al mercado.

### 3.5.7. Costes directos

#### Actividad relacionada con el manejo de la medicación del EC

Las actividades relacionadas con el manejo de la medicación incluyen la preparación de la medicación, dispensación, gestión de devoluciones por parte de los pacientes, recepción y devolución de medicación de EC y su posterior destrucción. Dependiendo de los ensayos clínicos, el AEC del SF realiza alguna o todas estas tareas como se describe a continuación.

- *Preparación de la medicación*

Para establecer un coste de preparación, se realizó una lista con las moléculas que requerían preparación en los estudios realizados entre 2014 y 2018 y se pidió a 4 TEL que registraran el tiempo de preparación de los productos en investigación. Con todos los datos se realizó una media para establecer un tiempo de preparación (10 minutos) y asignar un coste en función del coste del TEL.

Al precio anterior, se sumó el tiempo de intervención del farmacéutico que comprendía la validación de la orden médica, la asignación si era necesaria, la selección de la medicación, el registro en la base de datos y el material necesario para la elaboración del técnico (ficha de preparación, material, etiqueta). El tiempo requerido para ello se estableció en 15 minutos en base al promedio resultante de un mes de registro de la actividad descrita.

Además, se tuvo en cuenta el coste de la cabina de flujo laminar utilizado para las preparaciones. En función del coste de amortización, el coste de mantenimiento y la proporción del uso de la

## Metodología

campana para EC respecto al uso global anual de la campana por parte de oncología, se estableció el coste de 1€ por preparación.

El precio establecido para una preparación fue de 8,5€, resultado de la suma de 2,5€ del coste establecido para la preparación de un TEL, 5€ del coste establecido para la actividad del farmacéutico y 1€ del coste de la cabina de flujo laminar.

- *Dispensación de la medicación (no requiere preparación)*

El precio de la dispensación de la medicación sin preparación se realizó en función de la actividad del farmacéutico, es decir, validación de la orden médica, asignación en caso de ser necesario, selección y dispensación, registro en la base de datos y archivo de la documentación. El tiempo requerido para el proceso se estableció en 10 minutos en base al promedio resultante de un mes de registro de dicha actividad.

El precio establecido resultante fue de 3,5 € en base a lo descrito anteriormente.

- *Gestión de las devoluciones de medicación*

El proceso de gestión de la medicación devuelta por los pacientes es gestionado por un TEL. La actividad comporta la revisión de la medicación, contar el número de unidades devueltas de cada envase, registro en la base de datos de las unidades por paciente y ubicación en espacio asignado para el estudio a la espera de la revisión por parte del monitor. Durante un mes se llevó a cabo un registro del tiempo que se tardaba en contabilizar, registrar y ubicar las devoluciones. La media resultante después de registrar 154 kits devueltos de 39 EC diferentes fue de 3,5 minutos y el precio establecido en base al tiempo fue de 1€.

- *Recepción de medicación*

La actividad de la gestión de la medicación recibida es llevada a cabo por el TEL que comporta: parar y descargar el dispositivo de registro de temperatura que incorporan la mayoría de los envíos de medicación; comprobar que la medicación enviada corresponde con el registro del albarán; registrar en la base de datos de EC la entrada de medicación; dar de alta la medicación en la plataforma de gestión del EC que el promotor proporciona si procede y enviar la documentación que requiera el promotor o el procedimiento establecido durante la visita de inicio.

## Metodología

Una vez el TEL finaliza, el farmacéutico debe validar que la medicación recibida es la indicada en el albarán, comprobar que se ha realizado la entrada de medicación y se ha registrado correctamente en las bases de datos y plataformas establecidas según las instrucciones aportadas por el promotor.

Durante un mes se registró el tiempo que se tardaba en realizar toda la actividad anteriormente descrita. Tras un total de 55 recepciones y 437 kits gestionados (promedio 8 kits por envío), el tiempo medio empleado por el TEL fue de 10,5 minutos y del farmacéutico de 3,5 minutos.

El precio establecido resultante fue de 3,75 €, resultado de la suma de 2,57 € del coste del TEL y de 1,18 € del coste del farmacéutico.

- *Cajas CREDO*

Las cajas CREDO son embalajes especiales reciclables usados por los promotores donde se envía la medicación de EC. Por las características y costes de este tipo de embalaje, han de ser devueltas al promotor para ser reutilizadas. La mayoría de empresas de transporte hacen la recogida en el momento de la entrega de la medicación, pero excepcionalmente hay empresas que dejan las cajas y se ha de gestionar la recogida, llamando a la empresa y programándola con el número de cuenta del promotor.

Dicha tarea es llevada a cabo por el TEL y la gestión de la recogida de una caja de estas características suele conllevar unos 6 minutos si no se produce ninguna incidencia. Por tanto, el coste de gestión se establece en 1,5 €.

- *Devolución de medicación al promotor*

Se trata de una actividad que comporta la devolución al promotor de la medicación caducada, no utilizada o devoluciones de pacientes.

Tras la revisión del monitor en una visita ya sea presencial o remota, se autoriza a proceder a dicha devolución. Para ello, el farmacéutico debe revisar la documentación de devolución realizada por el monitor, registrar en el programa informático la salida de todos los kits ya sea bien del estoc, o del registro de devoluciones de pacientes y preparar y registrar el envío en la base de datos de EC.

## Metodología

El tiempo medio registrado que se empleó para realizar esta actividad fue de 15 minutos, que, según el precio de la hora del farmacéutico, corresponde a un coste de 5€ la devolución.

- *Destrucción local*

Es una actividad realizada por el farmacéutico tras una visita presencial o remota del monitor del EC. Esto comporta la revisión de la documentación de la destrucción si la aporta el monitor o la elaboración de la documentación propia del SF si no es así; el registro en el programa informático de la salida de los kits ya sea de estoc, o del registro de devoluciones y la disposición de la medicación en los contenedores habilitados para la incineración del producto.

Al precio del coste del tiempo de la gestión anterior se debía sumar el coste de la destrucción en sí de la medicación.

La destrucción en nuestro centro se realiza a través de una empresa externa que proporciona unos contenedores que, una vez llenos se procede a su sellado y recogida. El precio de este proceso es de 27€ por contenedor. Para establecer que coste imputar a un estudio que gestiona la medicación a través de destrucciones locales, debido a que el registro del número de contenedores que se utilizaban no se empezó hasta 2017, a pesar que desde 2014 periodo que empieza este estudio ya se realizaba, se hizo una media de los 76 estudios registrados entre 2017 y 2018 para ver el volumen que consumía cada estudio en destrucciones locales. La media se estableció en 0,70 contenedores por estudio. Se consideró por tanto que el precio de la destrucción local correspondiente a cada EC que optara por este proceso fuera el precio de un contenedor entero, incluyendo así el precio del tiempo del farmacéutico en la gestión de todo el proceso de destrucción.

### Actividad relacionada con la monitorización del EC

Todas las visitas de monitorización que se realizan por parte del monitor designado por el promotor, ya sean presenciales o telemáticas, se llevaron a cabo en el SF por el farmacéutico, es decir, que el coste que se imputó para esta actividad se estableció en base al precio por hora de 20,20€. Existen diferentes visitas de monitorización:

- *Visita de inicio*

Durante la visita de inicio el monitor instruye al equipo del SF en relación a la medicación del EC: recepción, conservación, dispensación, preparación, custodia de devoluciones, medicación en

## Metodología

cuarentena, cuadernos de recogida de datos (CRD) y plataformas de gestión de medicación si el estudio lo contempla. También se realiza una formación básica sobre el protocolo de estudio.

Una vez finalizada la visita, el farmacéutico en base a toda la información recibida, debe completar las formaciones del estudio si así lo solicita el promotor, darse de alta en las plataformas de gestión del ensayo y cumplimentar la documentación del EC según lo establecido en los procedimientos de trabajo del AEC:

- Instrucciones de manejo de medicación: recepción, custodia, preparación y devolución.
- Ficha de elaboración del producto de investigación en caso de ser necesaria su preparación y/o enmascaramiento.
- Entrenamiento de la elaboración del producto en investigación a los TEL en caso de requerirlo.
- Elaboración de etiquetas identificativas del producto de investigación.
- Información al equipo investigador del circuito de petición y dispensación en función de las características del producto en investigación.
- Asignación de la ubicación al archivo y la medicación del EC.
- Introducción del protocolo en el programa informático de prescripción de medicación.

### Cálculo del coste de una visita de inicio:

El programa de gestión de EC registra el tiempo de duración de todas las visitas realizadas, incluidas las visitas de inicio. Al coste resultante del tiempo de la visita registrado en cada EC por el precio por hora del farmacéutico, se sumó el precio de tres horas extras de farmacéutico (60,60 €) que es el tiempo medio que comporta la actividad posterior a dicha visita. Para el cálculo de este tiempo extra posterior a la visita, se registró durante tres meses (7 visitas de inicio durante ese periodo) el tiempo empleado en dicha actividad y se hizo el promedio.

- *Visita de monitorización*

Previamente a la visita de monitorización, el farmacéutico recopila la siguiente información:

- Registro del estoc disponible en el SF.
- Resumen de las dispensaciones del EC.

## Metodología

- Registro de temperaturas desde la última visita de monitorización o desde la primera entrada de medicación si es la primera visita de monitorización.
- Registro de devoluciones de pacientes si el estudio contempla dicha devolución.
- Control de la documentación del archivo.

Durante la visita de monitorización, el farmacéutico se encuentra a disposición del monitor para aclaración de dudas o corrección de datos.

### Cálculo del coste de una visita de monitorización:

De cada visita de monitorización, se dispone de un registro del tiempo que duró dicha visita. El cálculo del coste de la visita, fue el resultado del tiempo registrado por el precio por hora del farmacéutico, sumado a media hora extra (10,10 €) que se estableció como el tiempo previo de preparación de la visita. Para establecer el cálculo del tiempo extra empleado en la preparación de la visita de monitorización, se hizo el promedio del registro que se recogió durante 28 visitas de monitorización realizadas durante un mes realizando las tareas anteriormente descritas.

- *Visitas de calidad/Auditorias*

Previamente a las visitas de calidad/auditorías, el farmacéutico realiza una revisión exhaustiva del archivo del estudio para comprobar que toda la documentación del estudio se encuentra archivada: registro de dispensaciones por pacientes, albaranes de recepción de medicación, últimas versiones de protocolo y manual del investigador, registros de temperatura, certificados de calibración de sondas de temperatura y correspondencia con el monitor/sponsor durante el estudio.

Durante la visita de auditoria/inspección, el farmacéutico se encuentra a disposición de los auditores para la revisión de toda la documentación.

### Cálculo del coste de una visita de calidad/auditoria:

Durante los 5 años que abarca el estudio, se han llevado a cabo 4 inspecciones y 6 auditorías. El cálculo del coste de la visita, fue el resultado del tiempo registrado por el precio por hora del farmacéutico, sumado a diez horas extra (202 €) que se estableció como el tiempo previo de preparación de la visita.

## Metodología

- *Visita de cierre*

Previamente a la visita de cierre el farmacéutico realiza:

- Resumen del registro de todas las entradas de medicación del EC.
- Resumen del registro de todas las salidas de medicación (dispensación a pacientes y/o devolución o destrucción de medicación).
- Resumen de todas las devoluciones de pacientes si así se contempla en el estudio.
- Comprobación de que todos los registros de temperatura se encuentren en el archivo desde la primera entrada de medicación hasta la última salida de medicación junto con los certificados de calibración que comporten el tiempo que ha estado la medicación en el SF.

Durante la visita de cierre, el farmacéutico se encuentra a disposición del monitor para aclaración de dudas o corrección de datos. Posteriormente se elabora la carta de cierre y unificación de archivo si el monitor no proporciona una propia y se entrega el archivo al monitor para la unificación posterior con el archivo del Investigador principal (IP).

### Cálculo del coste de una visita de cierre:

De cada visita de cierre, se dispone de un registro del tiempo que duró dicha visita. El cálculo del coste de la visita, fue el resultado del tiempo registrado por el precio por hora del farmacéutico, sumado a media hora extra (10,10 €) que se estableció como el tiempo previo de preparación de la visita.

### 3.5.8. Costes fijos o indirectos

Al precio imputable a cada actividad propia del EC, hay que considerar la aplicación de un coste fijo por mantenimiento de estudio que incluiría:

- Control de temperaturas: calibración anual de sondas, control y registro de temperaturas, servicio de mantenimiento y sistemas de alarmas y disposición 24 horas en caso de incidencia.
- Alquiler de espacios: el almacén exclusivo para el área de EC dispone de 5 neveras calibradas y 125 taquillas para el almacenamiento de la medicación de temperatura ambiente. Cada estudio con medicación de nevera tiene un espacio asignado y una

## Metodología

nevera de *Back up* en caso de fallo de la nevera principal. En caso de la medicación de ambiente, cada estudio dispone de una taquilla asignada, cerrada con llave, para la medicación activa y en el caso de gestionar las devoluciones de pacientes o medicación en cuarentena, se asigna una segunda para evitar errores de dispensación derivados de tener toda la medicación en un único espacio. Por otro lado, se disponen de armarios cerrados para el almacenaje de los archivos del EC. En función del coste de amortización de neveras, taquillas, capacidad de almacenamiento y costes de calibración de sondas (Información extraída del Anexo 4), se estableció un coste anual de **8€** por taquilla/año para la medicación a almacenar a temperatura ambiente y **97€/año** para la medicación a almacenar entre 2-8°C.

- Infraestructuras: se considerará los costes tales como agua, luz, ordenadores, teléfonos, servicios de limpieza... del almacén anteriormente descrito y el despacho contiguo de trabajo del personal de EC. El gasto total de las infraestructuras del área de ensayo clínico para el 2018 fue de 32.791,33€ (Información extraída del Anexo 4); para calcular el coste anual a imputar a un EC, se repartió entre los 197 EC que permanecieron activos durante ese año establecido en la memoria de actividad del área. El coste resultante fue de **170€/año** por EC.
- Actividades de soporte: durante la jornada laboral del personal del área de EC, no se realizan únicamente las actividades descritas en los puntos anteriores relacionados directamente con el EC en sí. Hay una serie de actividades que no se pueden contabilizar como costes directos generados por un único EC, como puede ser el mantenimiento de los archivos de los estudios, las bases de datos de los programas, las diversas revisiones anuales de control de caducidades, mantenimiento de los espacios de almacenamiento de la medicación, control diario de los registros de temperatura y los reportes mensuales, control anual del mantenimiento de instalaciones, calibraciones de los aparatos, formación etc. Este coste indirecto generado de manera global, se debe imputar a cada EC en particular. Para poder llegar a estimar dicho importe, se necesita saber qué porcentaje de la jornada laboral del personal contratado se dedica a esta actividad. Para ello una vez más, hemos cogido los datos relativos al último año, 2018; en este caso nos hemos centrado en la actividad descrita en la memoria de actividad publicada por el SF (Anexo 3). En base a la actividad generada únicamente por la actividad directa de los EC y el tiempo establecido en este protocolo que se dedica a cada actividad, se ha podido establecer para cada personal de área (TEL o farmacéutico), el porcentaje de dedicación a las actividades directas e indirectas. Según esto, el TEL

## Metodología

dedica un 16,77% de la jornada (138, 7 horas) a actividades directas y, por ende, el 83,23% a actividades indirectas; en EC tenemos contratado un TEL al 50% de su jornada que aplicado al gasto de personal representaría (en base al sueldo 12.143€), 2.036.40€ para actividad directa y 10.106,61€ para actividad indirecta.

En el caso de farmacéuticos, hay dos profesionales contratados en el área. Basándonos nuevamente en la actividad descrita en el Anexo 3 y la dedicación a cada actividad, se obtiene una dedicación de 1710 horas anuales a actividades directas relacionadas con EC. La jornada laboral de 2018 se estableció en 1654 horas por tanto entre las horas de los 2 profesionales, el 51,70% de las horas se dedicó a actividades directas y el 48,30% en actividades indirectas. En base al coste proporcionado por el departamento de personal del centro (66.816,14€ por 2 farmacéuticos), el coste imputado a la actividad directa correspondería a 34.543,94 € y el coste indirecto a 32.272,20€.

Si sumamos los costes indirectos del TEL y los farmacéuticos, obtendríamos un total de 42.378,81€ para el año 2018, dividido entre los 197 EC activos durante ese año, correspondería a un total de **215€**/año por EC.

Dado que el programa de gestión recoge la fecha de inicio y cierre de todos los estudios, en base a la duración de dicho EC y los costes recién definidos, se calcularon los costes fijos.

Se anexa el gasto del SF para el año 2018 (Anexo 4) proporcionado por el departamento de contabilidad analítica y que ha servido de referencia para calcular los gastos de infraestructuras recién descritos.

La información individual extraída para cada estudio se recogerá recogió en un formulario *Excel* que realiza automáticamente los cálculos. Posteriormente, los datos se introdujeron en una base de datos *Acces*, donde también se incluyeron los ingresos que se habían generado en cada EC extraídos a partir del programa de facturación de la fundación.

En el Anexo 5, se muestra el ejemplo de la plantilla creada en *Excel* con las actividades descritas anteriormente. Los datos que se procedieron a recoger fueron los siguientes:

- Código interno: código numérico asignado por nuestro centro en el que los 4 primeros dígitos corresponden al año en que se da de alta el estudio en el centro.
- Código de estudio: código establecido por el promotor del EC.
- Título de estudio: título del protocolo de EC.
- Fase: fase en la que se encuentra el desarrollo del fármaco.
- Tipo promotor: comerciales/no comerciales.

## Metodología

- Servicio: servicio donde el IP lleva a cabo el EC.
- Patología de estudio: patología que se estudia en el EC.
- Fecha inicio: fecha registrada en el SF correspondiente a la visita de inicio por el monitor del EC.
- Fecha finalización: fecha registrada en el SF correspondiente a la visita de cierre por el monitor del EC. En el caso excepcional de no haber realizado la visita de cierre en el SF se contemplará dicha fecha como la fecha de cierre registrada por el CEIm del centro.
- Días estudio abierto: días que permanece abierto el estudio en el SF calculados a partir de la diferencia entre la fecha de finalización y la de inicio.
- Medicación de EC: medicación que forma parte del EC ya sea la molécula principal como los brazos comparadores; es decir toda la medicación que recibirán los pacientes para cumplir los objetivos del estudio.
- Medicación proporcionada por promotor: medicación que suministra el promotor al SF para llevar a cabo el EC.

### *Información económica según contrato:*

- % farmacia: porcentaje económico que recibe farmacia por participar en el EC. Según las características de la medicación y la complejidad del EC, el SF recibe un 5%, 10 % o 15% del precio que paga el promotor al IP. En caso de realizar únicamente la dispensación de la medicación sin ningún tipo de preparación, se establece un 5%; cuando se requiere preparación un 10%; y en el caso de requerir enmascarar el producto, una complejidad mayor a la habitual o el registro extra de datos en CRDs o plataformas específicas del promotor, un 15%.
- Pago por paciente: pago global que establece el promotor por la asistencia de un paciente aleatorizado. De esta cantidad, se derivan los pagos a los diferentes servicios implicados, al IP y a la fundación que gestiona la realización de EC. La fundación recibe un 25% del coste total por paciente y del 75% restante que va dirigido al IP se realizan los pagos a los servicios implicados. Es decir, el % que recibe farmacia corresponde al 5, 10 o 15% del 75% que recibe el IP por realizar el EC.
- Total de pacientes aleatorizados: número de pacientes que han sido dados de alta en el SF y que han llegado a recibir medicación de EC.
- Compromiso IP: número de pacientes a la que se compromete el investigador a incluir en el estudio.

## Metodología

- Pago global x paciente: resultado del pago establecido por paciente y el número de pacientes aleatorizados.
- Pago farmacia: pago que se deriva del % establecido en función de la complejidad del EC.
- Pago farmacia x paciente: resultado de pago establecido que recibe el SF por paciente y el número de pacientes aleatorizados.

### *Información medicación:*

- ¿Requiere preparación? Respuesta si/no en función de si el SF debe preparar el fármaco en la campana de flujo laminar.
- ¿Requiere enmascaramiento? Respuesta si/no en función de si el estudio es doble ciego, pero el SF no lo es y debe enmascarar el tratamiento porque no viene enmascarado por parte del promotor.
- ¿Control de devoluciones pacientes? Respuesta si/no en función de si el SF recibe las devoluciones de los pacientes, realiza la contabilidad y las custodia hasta que el monitor del estudio lo valida y gestiona la destrucción local o la devolución a promotor.
- ¿Envíos caja CREDO? Respuesta si/no en función de si el promotor gestiona los envíos de medicación a través de este tipo de embalajes descrito en el protocolo de estimación de costes (PEC), y por tanto se debe realizar una gestión especial por parte del SF.
- Ubicación nevera: respuesta si/no en función de si la medicación debe permanecer almacenada en nevera.
- Ubicación ambiente: respuesta si/no en función de si la medicación debe permanecer almacenada a temperatura ambiente.
- Nº dispensaciones a paciente: número de kits de medicación de EC dispensados a los pacientes aleatorizados.
- Nº preparaciones: número de preparaciones realizadas en campana de flujo laminar por paciente. Aquí se cuentan exclusivamente las preparaciones, no el número de kits/viales utilizados por preparación, es decir, una preparación puede estar realizada a partir de varios kits de medicación.
- Nº devoluciones de pacientes: número de kits devueltos por paciente aleatorizado en los que se realiza la contabilidad y las custodia hasta que el monitor del estudio lo valida y gestiona la destrucción local o la devolución a promotor.

## Metodología

- Nº envíos gestionados: número de envíos de medicación recibidos en el SF y en los que se gestiona toda la actividad descrita en la recepción de medicación en el PEC.
- Nº cajas CREDO gestionadas: número de cajas CREDO recibidas en los envíos de medicación y gestionadas en el SF.
- Destrucción local: respuesta si/no en función de si el SF realiza la destrucción local de medicación de EC a través de incineración por una empresa externa tras la autorización del promotor.
- Devolución promotor: respuesta si/no en función de si el SF realiza la gestión de retorno de medicación de EC al promotor tras la autorización de éste.
- Nº devoluciones/destrucciones gestionadas: número de procesos de devoluciones/destrucciones gestionados por el SF.
- Nº kits destruidos/devueltos: número total de kits destruidos/devueltos en el total de procesos realizados.

Si durante el estudio el promotor ha optado tanto por el proceso de destrucción como el de devolución, ambas actividades se han diferenciado en dos columnas para las entradas descritas como nº devoluciones/destrucciones gestionadas como nº de kits destruidos/devueltos.

### *Monitorización estudio:*

Para todos los tipos de visitas de monitorización que se llevan a cabo en el SF descritas en el PEC se recogieron los datos de:

- Nº visitas: número de visitas totales realizadas y registradas en el SF.
- Tiempo visitas (minutos): tiempo total registrado en el programa de gestión de EC correspondiente al total del número de visitas realizados.

Tanto en el apartado de información de medicación como en el de monitorización de estudio, en la última columna del formulario se realizó la asignación de costes de cada actividad en función de los costes establecidos en el PEC. Al final de la columna de dichos cálculos se contabilizó:

- Coste total estudio: sumatorio de la columna de asignación de los costes generados en el SF.

## Metodología

- Coste por paciente: división entre el coste total del estudio anterior y el número total de pacientes aleatorizados informada en el apartado de información económica teórica según contrato.
- Importe facturado promotor: ingresos totales al SF extraídos a partir del programa de facturación de la fundación encargada de la gestión de los EC correspondientes al pago emitido por el promotor.
- Importe facturado promotor por paciente: división entre los ingresos reales facturados y el número total de pacientes aleatorizados informada en el apartado de información económica teórica según contrato.
- 

### 3.5.9. Análisis de los datos

A partir de los conceptos definidos, se procedió a aplicar este protocolo a los EC que cumplían criterios de inclusión.

El cálculo de costes se agrupó en tres bloques principales y dentro de estos, para cada una de las actividades:

- Coste de las instalaciones:
  - Infraestructuras
  - Ubicación nevera
  - Ubicación ambiente
- Actividad relacionada con el manejo de la medicación:
  - Envíos recibidos
  - CREDOS
  - Dispensaciones
  - Preparaciones
  - Devoluciones de pacientes
  - Devolución a promotor
  - Destrucción local
- Actividad relacionada con la monitorización del estudio:
  - Visita de inicio
  - Visita monitorización
  - Visita de calidad/auditoria
  - Visita de cierre

Los resultados se calcularon de manera global para el SF, para cada uno de los servicios que realizan EC en nuestro centro y diferenciando entre EC que finalizaron con inclusión de pacientes y los que no.

En cada una de las tablas de resultados, se describen los costes generados en el SF y los ingresos recibidos a partir de la facturación al promotor, así como la diferencia entre ellos, de manera global y por paciente.

### **3.6. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí.

Para toda la información recogida se elaboraron una serie de registros y bases de datos donde los pacientes fueron identificados con un código numérico correspondiente al número de aleatorización asignado al paciente dentro del EC, con el fin de mantener los datos identificativos del paciente de manera disociada a las variables de salud extraídas. De esta manera se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos de todos los participantes cumpliendo la ley Orgánica 03/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal<sup>85</sup>.

## **4. Resultados**



## Resultados

Entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018, se presentaron para su valoración por parte del CEIm de nuestro centro hospitalario un total de 430 EC; de éstos, 370 EC eran EC con medicamentos. Tras descartar aquellos EC que tuvieron una resolución negativa (4 EC) y los suspendidos antes o después de su inicio (26 EC), un total de 340 EC fueron objeto de seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2019 para aplicar los distintos criterios de inclusión/exclusión para la valoración de los dos grupos de objetivos.

### ***4.1. Resultados referentes a la participación en EC a nivel hospitalario***

Para el primer bloque de objetivos consistentes en la evaluación del impacto económico que implica para el centro la participación en los EC, de los 340 EC seleccionados anteriormente, se excluyeron inicialmente 186 EC por los siguientes motivos:

- 42 EC pendientes de aprobación (CEIm y AEMPS)
- 19 EC pendientes de inicio en el centro
- 61 EC finalizados sin inclusión de pacientes
- 16 EC sin registro de dispensación de medicación individualizado
- 48 EC activos en el centro sin inclusión de pacientes

Es decir, en total nos quedamos con 154 EC iniciados entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 con pacientes incluidos y dispensación individualizada de medicación.

La distribución de los 154 EC incluidos inicialmente en función de los servicios participantes, patologías, fase del estudio y tipos de promotor que llevan a cabo la investigación se detalla a continuación en las siguientes tablas y gráficos.

## Resultados

Tabla 1: Número de EC y de pacientes incluidos por servicio y patología

Servicio/Patología	Número de estudios	Número de pacientes
<b>Anestesia</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
Dolor post cirugía	1	4
<b>Cardiología</b>	<b>6</b>	<b>60</b>
Diabetes <i>mellitus</i> y riesgo cardiovascular	2	35
Fibrilación auricular	2	17
Insuficiencia cardíaca crónica	1	5
Síndrome coronario agudo	1	3
<b>Cirugía general y digestiva</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
Íleo paralítico	1	4
<b>Cirugía vascular</b>	<b>1</b>	<b>16</b>
Enfermedad arterial periférica	1	16
<b>COT</b>	<b>3</b>	<b>37</b>
Artroplastia rodilla	2	19
Tromboembolismo venoso profundo	1	18
<b>Dermatología</b>	<b>4</b>	<b>11</b>
Hidradenitis supurativa	1	1
Psoriasis	3	10
<b>Digestivo</b>	<b>5</b>	<b>16</b>
Cirrosis	1	5
Enfermedad Crohn	2	4
Fistulas perianales	1	3
Hepatitis C	1	4
<b>Endocrinología y Nutrición</b>	<b>11</b>	<b>95</b>
Diabetes <i>mellitus</i> I	1	3
Diabetes <i>mellitus</i> II	7	29
Obesidad	1	10
Síndrome de Prader-Willi	2	53
<b>Hematología</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
Linfoma folicular	2	5
Linfoma de Hodgkin	1	3
Mieloma múltiple	1	4
<b>Medicina interna y atención global</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Tromboembolismo Pulmonar	1	1
<b>Medicina Pediátrica</b>	<b>12</b>	<b>67</b>
Patología alérgica	2	13
Déficit hormona crecimiento	1	2
Diabetes <i>mellitus</i> II	1	4
Fibrosis quística	7	41
Virus respiratorio sincitial	1	7
<b>Nefrología</b>	<b>3</b>	<b>19</b>
Anemia por nefropatía crónica	1	3

## Resultados

Servicio/Patología	Número de estudios	Número de pacientes
Calcificación cardiovascular	1	7
Diabetes mellitus	1	9
<b>Oncología</b>	<b>56</b>	<b>258</b>
Cáncer de cavidad oral	1	1
Cáncer colorectal	5	30
Cáncer gástrico	4	21
Cáncer de mama	8	25
Cáncer de ovario	5	14
Cáncer de páncreas	1	9
Cáncer de próstata	9	43
Cáncer de pulmón	9	41
Cáncer de recto	1	8
Cáncer renal	5	12
Cáncer urotelial	6	38
Tromboembolismo venoso profundo	2	16
<b>Neumología</b>	<b>12</b>	<b>71</b>
Asma	6	40
EPOC	4	21
Fibrosis pulmonar	1	1
Tos crónica	1	9
<b>Reumatología</b>	<b>26</b>	<b>143</b>
Arteritis células gigantes	1	2
Artritis psoriásica	7	28
Artritis reumatoide	8	46
Osteoartritis cadera	1	19
Osteoartritis rodilla	2	35
Espondilitis anquilosante	1	4
Espondiloartritis axial	4	4
Lupus	1	3
Síndrome Sjögren	1	2
<b>SALUT MENTAL</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
Trastorno depresivo mayor	4	5
Esquizofrenia	1	5
<b>UROLOGIA</b>	<b>3</b>	<b>17</b>
Cáncer próstata	2	8
Hiperplasia benigna próstata	1	9

**COT:** cirugía ortopédica y traumatología; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## Resultados

Figura 11 Distribución de los 154 EC por servicios en función del tipo de promotor.

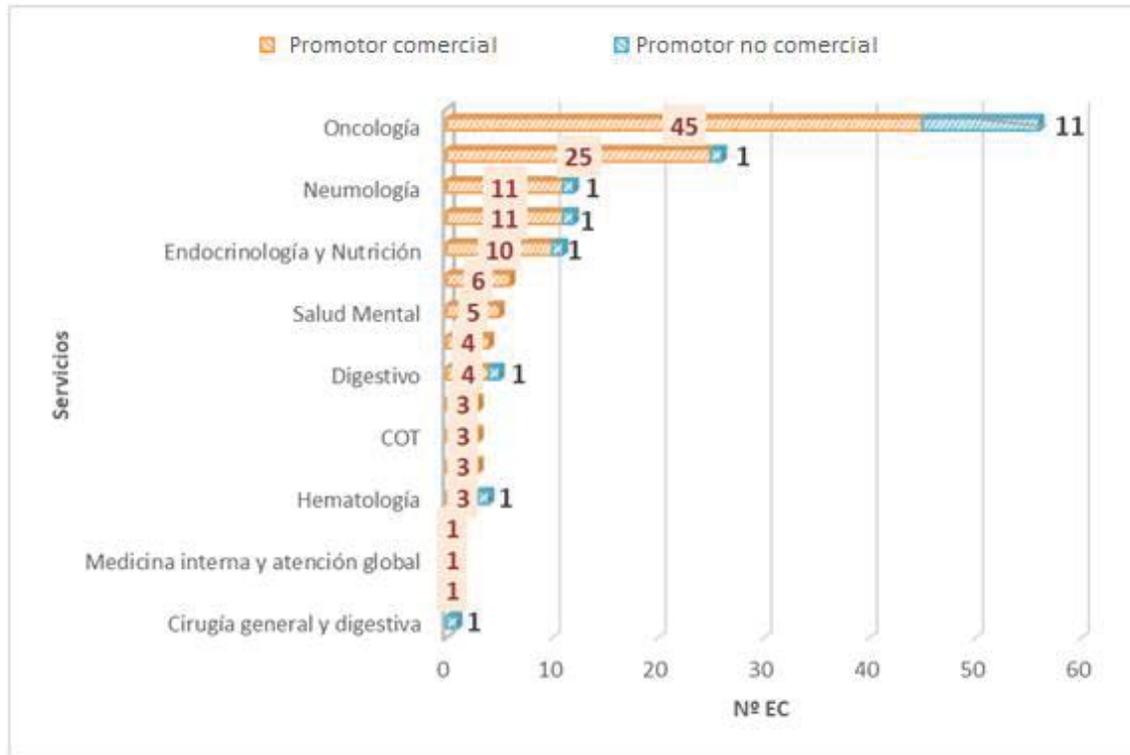
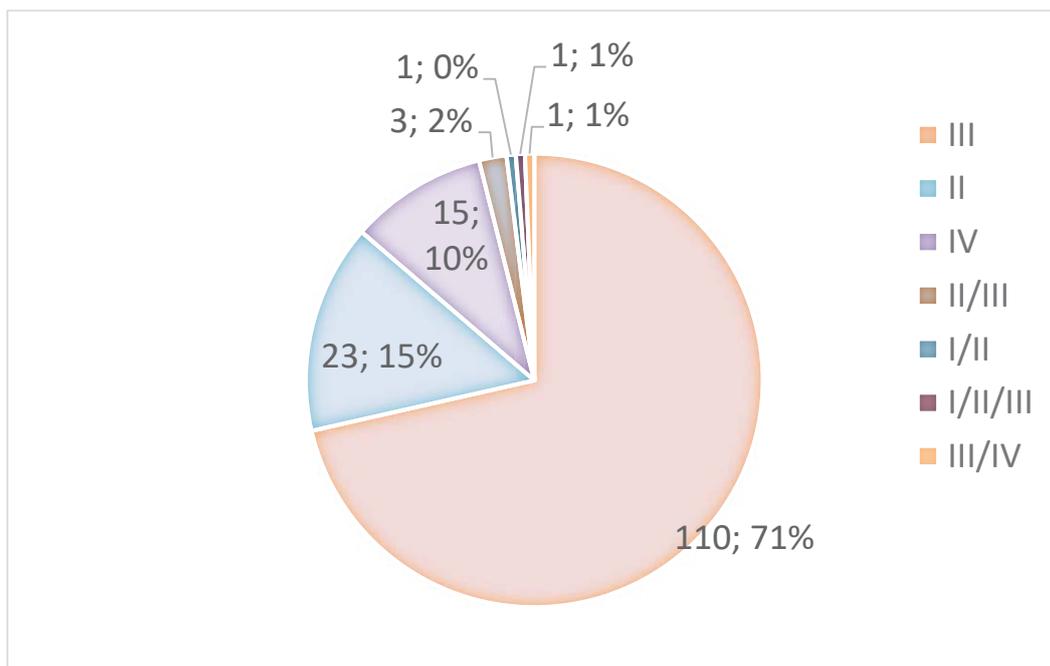


Figura 12 Número y porcentaje de EC según la fase



## Resultados

A 31 de diciembre 2019, 84 EC de los 154 EC habían finalizado y, por tanto, podían ser incluidos inicialmente.

Tras revisar individualmente los ensayos con los equipos responsables de cada uno de ellos, se excluyeron un total de 22 EC ya que no se pudo contar con la colaboración de los servicios implicados o porque el IP del estudio ya no trabajaba en el centro. En estos 22 EC (26,20 % del total) se habían incluido un total de 103 pacientes (24,22% del total) y su distribución según el servicio fue la siguiente:

- Servicio de cardiología: 5 EC; 33 pacientes
- Servicio de cirugía general y digestiva: 1 EC; 4 pacientes
- Servicio de medicina interna: 1 EC; 1 paciente
- Servicio de anestesia: 1 EC; 4 pacientes
- Servicio de dermatología: 3 EC; 10 pacientes
- Servicio de pediatría: 2 EC; 13 pacientes.<sup>1</sup>
- Servicio de Neumología: 9 EC; 38 pacientes.

Finalmente, se incluyeron un total de 62 EC, en los cuales se habían incluido 318 pacientes, tal y como muestra la tabla 2 a continuación:

Tabla 2 Relación entre el número de EC incluidos, pacientes y tipos de promotor que realizan la investigación

Servicio	Nº EC incluidos	% EC respecto al total	Nº pacientes	% pacientes respecto al total	Promotor comercial	Promotor no comercial
COT	3	4,8%	37	11,6%	3	0
Digestivo	4	6,5%	13	4,1%	3	1
Endocrinología	9	14,5%	50	15,7%	9	0
Hematología	3	4,9%	8	2,5%	3	0
Nefrología	2	3,2%	16	5,0%	2	0
Oncología	16	25,8%	76	23,9%	15	1
Pediatría	5	8,1%	16	5,1%	5	0
Reumatología	17	27,4%	95	29,9%	17	0
Salud Mental	3	4,8%	7	2,2%	3	0
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100%</b>	<b>318</b>	<b>100%</b>	<b>60</b>	<b>2</b>

EC: ensayo clínico; COT: cirugía ortopédica y traumatología

<sup>1</sup> Estos 2 EC se excluyeron ya que los IP ya no se encontraban en el centro y no hubo posibilidad de encontrar las historias clínicas (HC). En este caso, ambos ensayos trataban patologías de tipo alérgico. Sin embargo, el servicio de pediatría continuó colaborando y se incluyeron 5 EC todos ellos para el tratamiento de la fibrosis quística

## Resultados

### 4.1.2. Impacto económico relacionado con los procesos asistenciales de los pacientes

A continuación, en las tablas 3 y 4, se muestran los resultados de aplicar la metodología de la valoración de los recursos sanitarios.

En la tabla 3, se presentan los diferentes costes por paciente incluido en cada estudio y la media por servicio. El coste estándar teórico por paciente corresponde al coste para el centro del tratamiento de un paciente que cumpliera con los criterios de inclusión del estudio, pero que no fuera incluido en el estudio. El coste por paciente dentro del protocolo, corresponde al coste para el centro del tratamiento de un paciente incluido en el EC. El coste asumido por el promotor corresponde al importe que el promotor paga al centro por cada paciente incluido en el estudio. A partir de estos costes se han calculado por estudio y por servicio la diferencia entre el coste de tratar un paciente en ensayo clínico y fuera de ensayo clínico, y si esta diferencia ha quedado cubierta por los pagos que realiza el promotor. Estos datos se obtuvieron a partir de costes extraídos de memorias económicas, contratos, estimaciones teóricas por paciente estándar y dentro de protocolo según las condiciones ideales de los pacientes incluidos en los EC en caso de completar todo el periodo temporal del EC y los procedimientos establecidos.

De media, los pacientes tratados en el marco de un EC supusieron un coste extra para el hospital de un 154%. Sin embargo, hubo estudios en los que este exceso fue menor e incluso negativo. Este es el caso de las patologías tratadas por los servicios de nefrología (pacientes en diálisis) y pediatría (fibrosis quística). Es decir, los procedimientos de la práctica clínica habitual superan a los del EC, en estos casos los protocolos de estudio se centran en una parte de la asistencia médica y es por ello que obtenemos costes de procedimientos por protocolo inferiores.

Por otro lado, en algunos estudios el exceso fue de hasta el 950%. Por servicios implicados estas cifras también varían, de forma que la media del exceso de coste para hematología o COT ronda el 50% mientras que para digestivo o salud mental sería alrededor de un 200% llegando al 540% en el caso de endocrinología. De promedio para todos los EC, el coste teórico extra para el centro sería 1.085,16€ por paciente incluido lo cual representa de media un exceso del 153,54%.

Por otro lado, también se muestra en esta tabla la comparación del coste extra que generan los pacientes incluidos en EC frente al coste extra asumido por el promotor, es decir, la diferencia entre el coste teórico extra para el centro y la cantidad asumida por el promotor (coste asumido por el promotor – coste extra del centro) tanto en porcentaje como en euros. Así se evidencia que, de media, en todos los servicios los pagos que realizan los promotores serían suficientes

## Resultados

para cubrir los costes extras que supone para el centro la participación de un paciente en un EC siendo esta cantidad de media 7.808,07€ por paciente.

## Resultados

Tabla 3 Relación entre los costes teóricos de los pacientes estándar, por protocolo y asumido por promotor por EC y servicio

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar teórico por paciente	Coste teórico por paciente dentro de protocolo	Coste teórico extra para el centro <sup>a</sup>	% Coste extra para el centro	Coste teórico asumido por promotor <sup>b</sup>	Coste extra asumido por el promotor <sup>c</sup>	% Coste extra asumido por el promotor
<b>COT</b>								
Comercial	2015056	720,5 €	841,5 €	121,0 €	16,8%	1.350,0 €	1.229,0 €	1.015,9%
Comercial	2017128	720,5 €	750,9 €	30,4 €	4,2%	1.000,0 €	969,6 €	3.185,2%
Comercial	2017131	720,5 €	1.682,7 €	962,3 €	133,6%	7.121,6 €	6.159,30€	640,1%
	<b>Promedio</b>	<b>720,5 €</b>	<b>1.091,7 €</b>	<b>371,2 €</b>	<b>51,5%</b>	<b>3.157,2 €</b>	<b>2.786,0 €</b>	<b>1.613,7%</b>
<b>DIGESTIVO</b>								
No comercial	2014071	326,1 €	1.090,4 €	764,3 €	234,3%	0,0 €	-764,3 €	-100,0%
Comercial	2015083	1.164,1 €	3.761,6 €	2.597,5 €	223,1%	7.424,9 €	4.827,4 €	185,9%
Comercial	2016104	2.506,3 €	5.759,5 €	3.253,3 €	129,8%	12.809,7 €	9.556,5 €	293,8%
Comercial	2016119	644,3 €	1.976,5 €	1.332,2 €	206,8%	4.388,2 €	3.056,0 €	229,4%
	<b>Promedio</b>	<b>1.158,7 €</b>	<b>3.147,0 €</b>	<b>1.988,3 €</b>	<b>200,0%</b>	<b>6.155,7 €</b>	<b>4.087,4 €</b>	<b>152,23%</b>
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>								
Comercial	2014051	303,1 €	1.427,8 €	1.124,7 €	371,1%	5.720,0 €	4.595,3 €	408,6%
Comercial	2014055	195,0 €	976,7 €	781,7 €	401,0%	5.108,7 €	4.327,0 €	553,5%
Comercial	2015054	288,8 €	704,7 €	415,9 €	144,0%	2.049,7 €	1.633,8 €	392,9%
Comercial	2015055	288,8 €	685,8 €	397,0 €	137,5%	2.030,8 €	1.633,8 €	411,5%
Comercial	2015060	143,2 €	1.503,6 €	1.360,5 €	950,4%	6.704,9 €	5.344,4 €	392,8%
Comercial	2016008	302,7 €	2.965,0 €	2.662,2 €	879,4%	11.443,0 €	8.780,7 €	329,8%
Comercial	2017112	304,6 €	2.239,7 €	1.935,1 €	635,3%	18.518,7 €	16.583,6 €	857,0%
Comercial	2017118	286,3 €	2.655,8 €	2.369,5 €	827,7%	7.278,8 €	4.909,3 €	207,2%
Comercial	2018109	297,1 €	1.828,7 €	1.531,6 €	515,5%	13.147,5 €	11.615,9 €	758,4%
	<b>Promedio</b>	<b>267,7 €</b>	<b>1.665,3 €</b>	<b>1.397,6 €</b>	<b>540,2%</b>	<b>8.000,2 €</b>	<b>6.602,7 €</b>	<b>479,1%</b>
<b>HEMATOLOGÍA</b>								
Comercial	2014001	7.664,4 €	14.796,4 €	7.132,0 €	93,1%	20.175,8 €	13.043,8 €	182,9%
Comercial	2014027	2.205,4 €	3.602,3 €	1.396,9 €	63,3%	5.558,9 €	4.161,9 €	297,9%
Comercial	2016114	3.998,7 €	4.087,3 €	88,6 €	2,2%	5.748,2 €	5.659,6 €	6390,6%
	<b>Promedio</b>	<b>4.622,8 €</b>	<b>7.495,3 €</b>	<b>2.872,5 €</b>	<b>52,9%</b>	<b>10.494,3 €</b>	<b>7.621,8 €</b>	<b>2290,5%</b>

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar teórico por paciente	Coste teórico por paciente dentro de protocolo	Coste teórico extra para el centro <sup>a</sup>	% Coste extra para el centro	Coste teórico asumido por promotor <sup>b</sup>	Coste extra asumido por el promotor <sup>c</sup>	% Coste extra asumido por el promotor
<b>NEFROLOGÍA</b>								
Comercial	2015061	1.800,8 €	3.794,8 €	3.794,8 €	110,7%	14.261,4 €	12.267,4 €	615,2%
Comercial	2017148	6.324,6 €	2.398,2 €	-3.926,4 €	-62,1%	15.048,0 €	18.974,4 €	483,3%
	<b>Promedio</b>	<b>4.062,7 €</b>	<b>3.096,5 €</b>	<b>-65,81 €</b>	<b>-62, %</b>	<b>14.654,7 €</b>	<b>14.720,5 €</b>	<b>549,3%</b>
<b>ONCOLOGÍA</b>								
Comercial	2014005	5.104,1 €	6.847,0 €	1.742,9 €	34,2%	9.119,7 €	7.376,8 €	423,3%
Comercial	2014008	422,3 €	1.229,2 €	806,8 €	191,0%	3.659,0 €	2.852,2 €	353,5%
Comercial	2014021	17.354,3 €	18.247,0 €	892,7 €	5,1%	8.8780 €	7.985,3 €	894,5%
Comercial	2014028	4.933,7 €	10.751,0 €	5.817,3 €	117,9%	6.401,0 €	583,7 €	10,0%
Comercial	2014044	119,3 €	370,5 €	251,2 €	210,5%	1.500,0 €	1.248,8 €	497,1%
Comercial	2014063	3.504,7 €	3.828,0 €	323,3 €	9,2%	13.500,0 €	13.176,7 €	4075,2%
No comercial	2015002	1.970,7 €	7.659,8 €	5.689,1 €	288,7%	500,0 €	-5.189,1 €	-91,2%
Comercial	2015012	3.298,4 €	4.391,7 €	1.093,4 €	33,2%	9.796,8 €	8.703,4 €	796,0%
Comercial	2015013	24156 €	843,9 €	602,3 €	249,4%	7.000,0 €	6.397,7 €	1062,1%
Comercial	2015038	1.820,7 €	3.741,5 €	1.920,8 €	105,5%	3.208,3 €	1.287,5 €	67,0%
Comercial	2015043	6.780,3 €	11.082,6 €	4.302,3 €	63, 5%	9.433,2 €	5.130,9 €	119,3%
Comercial	2015072	430,6 €	1.905,1 €	1.474,5 €	342,4%	7.628,0 €	6.153,5 €	417,3%
Comercial	2015080	2.321,9 €	3.031,6 €	709,7 €	30,6%	4.477,2 €	3.767,5 €	530,9%
Comercial	2015082	7.726,2 €	10.082,2 €	2.356,0 €	30,5%	16.942,0 €	14.586,0 €	619,1%
Comercial	2016106	3.212,8 €	4.643,4 €	1.430,7 €	44,5%	13.276,8 €	11.846,1 €	828,0%
Comercial	2016109	811,0 €	1.317,6 €	505,8 €	62,3%	10.500,0 €	9.994,2 €	1.976,1%
	<b>Promedio</b>	<b>3.753,4 €</b>	<b>5.623,3 €</b>	<b>1.869,9 €</b>	<b>113,7%</b>	<b>7.863,88 €</b>	<b>5.993,8 €</b>	<b>786,1%</b>
<b>PEDIATRÍA</b>								
Comercial	2014036	2.569,5 €	2.186,66 €	-382,8 €	-14,9%	5.938,5 €	6.321,3 €	1.651,2%
Comercial	2015033	5.284,1 €	2.197,18 €	-3.086,9 €	-58,4%	6.959,5 €	10.046,5 €	325,5%
Comercial	2016110	1.486,1 €	2.505,84 €	1.019,7 €	68,6%	10.321,2 €	9.301,5 €	912,2%
Comercial	2016146	5.183,7 €	3.731,18 €	-1.452,5 €	-28,0%	12.647,9 €	14.100,4 €	970,7%
Comercial	2018007	1.486,1 €	1.995,74 €	509,6 €	34,3%	8.797,0 €	8.287,4 €	1.626,2%
	<b>Promedio</b>	<b>3.201,9 €</b>	<b>2.523,32 €</b>	<b>-678,6 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>8.932,8 €</b>	<b>9.611,4 €</b>	<b>1.097,2%</b>
<b>REUMATOLOGÍA</b>								

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar teórico por paciente	Coste teórico por paciente dentro de protocolo	Coste teórico extra para el centro <sup>a</sup>	% Coste extra para el centro	Coste teórico asumido por promotor <sup>b</sup>	Coste extra asumido por el promotor <sup>c</sup>	% Coste extra asumido por el promotor
Comercial	2014070	2.739,9 €	5.282,7 €	2.542,9 €	92,8%	20.736,7 €	18.193,9 €	715,5%
Comercial	2015014	662,3 €	2.052,7 €	1.390,5 €	210,0%	8.685,3 €	7.294,8 €	524,6%
Comercial	2015026	1.438,1 €	4.387,9 €	2.949,8 €	205,1%	14.115,3 €	11.165,5 €	378,52%
Comercial	2015030	1.029,3 €	3.652,1 €	2.622,8 €	254,8%	19.268,3 €	16.645,5 €	634,7%
Comercial	2015034	970,1 €	1.344,5 €	374,4 €	38,6%	7.388,0 €	7.013,6 €	1.873,1%
Comercial	2015047	779,6 €	2.422,9 €	1.643,4 €	210,8%	6.098,4 €	4.455,1 €	271,1%
Comercial	2015066	880,8 €	1.963,5 €	1.082,7 €	122,9%	9.501,6 €	8.418,9 €	777,6%
Comercial	2015067	509,4 €	1.644,7 €	1.135,3 €	222,9%	5.589,1 €	4.453,8 €	392,3%
Comercial	2016101	881,1 €	2.274,5 €	1.393,4 €	158,2%	13.610,4 €	12.217,0 €	876,8%
Comercial	2016113	320,2 €	1.410,5 €	1.090,3 €	340,5%	2.500,0 €	1.409,7 €	129,3%
Comercial	2016126	753,7 €	2.098,9 €	1.345,2 €	178,5%	9.592,7 €	8.247,5 €	613,1%
Comercial	2016140	1.059,2 €	2.906,7 €	1.847,5 €	174,4%	24.680,9 €	22.833,4 €	1.235,9%
Comercial	2016141	1.059,2 €	2.621,8 €	1.562,7 €	147,5%	20.712,9 €	19.150,2 €	1.225,5%
Comercial	2016147	691,8 €	1.988,8 €	1.297,0 €	187,5%	12.511,0 €	11.214,0 €	864,6%
Comercial	2017002	1.000,3 €	2.729,8 €	1.729,5 €	172,9%	11.842,8 €	10.113,4 €	584,8%
Comercial	2017113	1.565,0 €	5.433,6 €	3.868,7 €	247,2%	12.595,7 €	8.727,1 €	225,6%
Comercial	2018027	309,1 €	971,7 €	662,6 €	214,3%	2.920,5 €	2.257,9 €	340,8%
<b>Promedio</b>		<b>979,4 €</b>	<b>2.658,1 €</b>	<b>1.678,7 €</b>	<b>187,0%</b>	<b>11.902,9 €</b>	<b>10.224,2 €</b>	<b>686,1%</b>
<b>SALUD MENTAL</b>								
Comercial	2016004	401,2 €	1.499,9 €	1.098,7 €	273,9%	8.351,0 €	7.252,2 €	660,1%
Comercial	2016102	660,0 €	641,1 €	-18,9 €	-2,9%	3.900,0 €	3.918,9 €	20.756,8%
Comercial	2016143	710,3 €	3.334,1 €	2.623,8 €	369,4%	14.381,7 €	11.757,9 €	448,1%
<b>Promedio</b>		<b>590,5 €</b>	<b>1.825,0 €</b>	<b>1.234,5 €</b>	<b>213,5%</b>	<b>8.877,6 €</b>	<b>7.643,0 €</b>	<b>7.288,3%</b>
<b>Promedio general</b>		<b>2.151,0 €</b>	<b>3.236,2 €</b>	<b>1.085,2 €</b>	<b>153,5%</b>	<b>8.893,2 €</b>	<b>7.808,1 €</b>	<b>1.660,3%</b>

<sup>a</sup>Coste extra para el centro: corresponde a la diferencia entre el coste generado por los procedimientos del protocolo y el coste estándar de un paciente establecido por IP.

<sup>b</sup>Coste asumido por el promotor: importe asumido por el promotor por paciente incluido en la memoria económica.

<sup>c</sup>Coste extra asumido por el promotor: corresponde a la diferencia entre el coste extra para el centro y el coste asumido por el promotor.

## Resultados

Seguidamente en la tabla 4 se pueden ver los resultados reales extraídos del análisis individual de todos los pacientes que participaron en los EC, es decir, todos los procedimientos que se realizaron (determinaciones analíticas, pruebas diagnósticas y visitas reales) durante el transcurso del periodo de permanencia en el EC; el coste establecido generado por la actividad del coordinador por la asistencia en dichos procedimientos; y los pagos reales realizados por parte del promotor en concepto de cada uno de los pacientes incluidos.

En el caso de los costes reales generados por los pacientes incluidos, el importe mostrado incluye tanto el coste generado por los procedimientos estándar y el exceso generado por los procedimientos extras del estudio. Tanto el coste estándar como el exceso extra se muestra diferenciado en la antepenúltima y penúltima columna de la tabla 4.

*Tabla 4 Relación entre los costes reales de los pacientes dentro de EC, exceso de costes generados para el centro y la retribución del promotor por servicio y EC*

Tipo promotor	Código estudio	N.º Pacientes incluidos en el EC	Coste real procedimientos pacientes <sup>a</sup>	Coste procedimientos coordinadores	Coste real procedimientos estándar pacientes <sup>b</sup>	Exceso COSTE real para el centro <sup>c</sup>	Retribución del promotor <sup>d</sup>
<b>COT</b>							
Comercial	2015056	14	11.383,7 €	3.886,7 €	9.954,5 €	1.429,2 €	30.900,0 €
Comercial	2017128	18	12.989,2 €	4.397,6 €	12.237,0 €	752,1 €	17.400,1 €
Comercial	2017131	5	8.213,7 €	2.711,7 €	3.602,4 €	4.611,3 €	37.165,0 €
	Promedio	12,33	10.862,2 €	3.665,4 €	8.598,0 €	2.264,2 €	28.488,3 €
	<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>32.586,5 €</b>	<b>10.996,0 €</b>	<b>25.794,0 €</b>	<b>6.792,6 €</b>	<b>85.465,0 €</b>
<b>DIGESTIVO</b>							
No comercial	2014071	5	3.085,4 €	1.634,9 €	0,0 €	3.085,4 €	3.475,0 €
Comercial	2015083	2	5.045,2 €	1.389,2 €	2.328,2 €	2.716,9 €	13.219,6 €
Comercial	2016104	2	895,1 €	495,5 €	895,1 €	0,0 €	3.937,9 €
Comercial	2016119	4	7.344,6 €	1.357,3 €	2.577,3 €	4.767,3 €	17.583,9 €
	Promedio	3,25	4.092,6 €	1.219,2 €	1.450,2 €	2.642,4 €	9.554,1 €
	<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>16.370,253 €</b>	<b>4.876,8 €</b>	<b>5.800,7 €</b>	<b>10.569,6 €</b>	<b>38.216,4 €</b>
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>							
Comercial	2014051	3	2.836,2 €	1.758,4 €	909,2 €	1.927,0 €	14.205,7 €
Comercial	2014055	18	15.615,1 €	4.459,3 €	3.509,3 €	12.105,8 €	143.429,3 €
Comercial	2015054	5	3.523,4 €	1.855,7 €	1.444,1 €	2.079,3 €	13.748,6 €
Comercial	2015055	4	2.743,3 €	1.484,6 €	1.155,3 €	1.588,0 €	11.022,9 €
Comercial	2015060	5	5.503,9 €	1.524,5 €	715,7 €	4.788,2 €	24.728,0 €
Comercial	2016008	2	4.812,5 €	1.775,7 €	605,4 €	4.207,0 €	24.622,5 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	N.º Pacientes incluidos en el EC	Coste real procedimientos pacientes <sup>a</sup>	Coste procedimientos coordinadores	Coste real procedimientos estándar pacientes <sup>b</sup>	Exceso COSTE real para el centro <sup>c</sup>	Retribución del promotor <sup>d</sup>
Comercial	2017112	3	5.256,3 €	2.274,1 €	913,8 €	4.342,5 €	52.401,3 €
Comercial	2017118	9	25.022,1 €	8.910,5 €	2.576,5 €	22.445,6 €	94.710,0 €
Comercial	2018109	1	1.585,0 €	694,6 €	297,1 €	1.287,9 €	13.961,0 €
	Promedio	5,56	7.433,1 €	2.748,6 €	1.347,4 €	6.085,7 €	43.647,7 €
	<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>66.897,7 €</b>	<b>24.737,3 €</b>	<b>12.126,4 €</b>	<b>54.771,2 €</b>	<b>392.829,1 €</b>
	<b>HEMATOLOGÍA</b>						
Comercial	2014001	3	31.503,3 €	3.396,3 €	22.086,6 €	9.416,6 €	54.232,1 €
Comercial	2014027	2	6.411,4 €	861,8 €	4.410,8 €	2.000,6 €	23.829,7 €
Comercial	2016114	3	11.370,4 €	1.483,6 €	11.370,4 €	0,0 €	18.710,7 €
	Promedio	2,67	16.428,6 €	1.913,9 €	12.622,6 €	3.805,8 €	32.257,5 €
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>49.285,1 €</b>	<b>5.741,7 €</b>	<b>37.867,8 €</b>	<b>11.417,3 €</b>	<b>96.772,4 €</b>
	<b>NEFROLOGÍA</b>						
Comercial	2015061	9	18.249,5 €	6.436,3 €	16.207,6 €	2.042,0 €	60.555,9 €
Comercial	2017148	7	14.046,8 €	18.219,2 €	14.046,8 €	0,0 €	95.608,4 €
	Promedio	8	16.148,2 €	12.327,7 €	15.127,2 €	1.021,0 €	78.082,2 €
	<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>32.296,3 €</b>	<b>24.655,5 €</b>	<b>30.254,4 €</b>	<b>2.042,0 €</b>	<b>156.164,3 €</b>
	<b>ONCOLOGÍA</b>						
Comercial	2014005	2	4.927,9 €	1.374,2 €	4.927,9 €	0,0 €	26.072,6 €
Comercial	2014008	4	2.694,0 €	1.329,3 €	1.487,8 €	1.206,2 €	10.842,0 €
Comercial	2014021	1	15.950,4 €	1.354,5 €	15.950,4 €	0,0 €	7.495,9 €
Comercial	2014028	3	4.574,8 €	1.421,9 €	4.574,8 €	0,0 €	8.255,0 €
Comercial	2014044	9	3.003,6 €	2.054,9 €	1.074,0 €	1.929,6 €	10.800,0 €
Comercial	2014063	9	17.257,6 €	3.587,1 €	17.213,9 €	43,7 €	46.364,0 €
No comercial	2015002	4	37.713,2 €	9.505,6 €	7.883,0 €	29.830,3 €	2.000,0 €
Comercial	2015012	6	30.680,1 €	5.119,0 €	17.132,3 €	13.547,9 €	92.336,8 €
Comercial	2015013	12	6.956,7 €	4.406,9 €	2.898,7 €	4.057,9 €	64.860,0 €
Comercial	2015038	2	9.812,6 €	2.840,1 €	3.641,4 €	6.171,2 €	17.663,4 €
Comercial	2015043	8	47.577,1 €	8.426,7 €	37.919,1 €	9.658,0 €	133.201,9 €
Comercial	2015072	5	5.006,8 €	2.040,8 €	2.153,0 €	2.853,8 €	30.732,5 €
Comercial	2015080	2	5.519,6 €	1.465,8 €	4.396,8 €	1.122,8 €	11.709,5 €
Comercial	2015082	5	26.523,5 €	4.817,3 €	23.671,7 €	2.851,8 €	73.638,0 €
Comercial	2016106	3	8.903,5 €	1.113,4 €	7.843,1 €	1.060,4 €	34.7912,0 €
Comercial	2016109	1	592,3 €	371,1 €	592,3 €	0,0 €	9.200,0 €
	Promedio	4,75	14.230,9 €	3.201,8 €	9.585,0 €	4.645,9 €	36.247,7 €
	<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>227.693,8 €</b>	<b>51.228,5 €</b>	<b>153.360,2 €</b>	<b>74.333,6 €</b>	<b>579.963,5 €</b>
	<b>PEDIATRÍA</b>						
Comercial	2014036	3	7.937,1 €	1.388,2 €	7.708,5 €	228,6 €	20.747,3 €
Comercial	2015033	3	4.592,6 €	1.298,5 €	4.592,6 €	0,0 €	12.768,2 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	N.º Pacientes incluidos en el EC	Coste real procedimientos pacientes <sup>a</sup>	Coste procedimientos coordinadores	Coste real procedimientos estándar pacientes <sup>b</sup>	Exceso COSTE real para el centro <sup>c</sup>	Retribución del promotor <sup>d</sup>
Comercial	2016110	4	10.345,3 €	2.778,3 €	5.944,5 €	4.400,8 €	40.074,3 €
Comercial	2016146	4	14.887,9 €	3.088,8 €	14.887,9 €	0,0 €	33.359,4 €
Comercial	2018007	2	4.108,2 €	1.112,5 €	2.972,3 €	1.136,0 €	18.222,3 €
	Promedio	3,2	8.374,2 €	1.933,3 €	7.221,2 €	1.153,1 €	25.034,3 €
	<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>41.871,2 €</b>	<b>9.666,2 €</b>	<b>36.105,8 €</b>	<b>5.765,4 €</b>	<b>125.171,4 €</b>
	<b>REUMATOLOGÍA</b>						
Comercial	2014070	1	2.069,1 €	617,9 €	2.069,07 €	0,004 €	21.608,8 €
Comercial	2015014	1	1.904,5 €	662,8 €	662,25 €	1.242,3 €	9.341,3 €
Comercial	2015026	5	18.839,2 €	8.549,2 €	7.190,55 €	11.648,6 €	62.131,0 €
Comercial	2015030	3	7.928,4 €	3.534,7 €	2.922,91 €	5.005,5 €	44.237,6 €
Comercial	2015034	1	491,1 €	186,0 €	491,13 €	0,0 €	2.443,0 €
Comercial	2015047	2	3.976,2 €	1.791,2 €	1.559,10 €	2.417,1 €	13.525,6 €
Comercial	2015066	7	11.434,0 €	4.632,1 €	6.234,46 €	5.199,5 €	60.080,1 €
Comercial	2015067	19	30.053,0 €	11.660,5 €	9.679,17 €	20.373,8 €	179.817,5 €
Comercial	2016101	1	2.358,3 €	941,4 €	881,08 €	1.477,2 €	14.682,3 €
Comercial	2016113	22	11.937,5 €	6.101,3 €	7.024,10 €	4.913,4 €	48.800,0 €
Comercial	2016126	4	7.071,6 €	3.397,3 €	3.014,92 €	4.056,7 €	36.731,5 €
Comercial	2016140	7	11.916,3 €	4.766,6 €	7.137,53 €	4.778,8 €	112.524,1 €
Comercial	2016141	6	12.541,9 €	3.950,6 €	5.967,38 €	6.574,5 €	81.980,2 €
Comercial	2016147	3	5.364,9 €	1.898,6 €	2.075,40 €	3.289,5 €	31.409,0 €
Comercial	2017002	1	2.681,0 €	1.173,2 €	1.000,31 €	1.680,7 €	11.842,2 €
Comercial	2017113	2	7.821,8 €	1.729,5 €	3.129,90 €	4.691,9 €	26.834,0 €
Comercial	2018027	10	8.844,7 €	2.404,1 €	3.091,40 €	5.753,3 €	20.303,4 €
	Promedio	5,59	8.660,8 €	3.411,6 €	3.772,39 €	4.888,4 €	45.781,9 €
	<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>147.233,4 €</b>	<b>57.996,946 €</b>	<b>64.130,66 €</b>	<b>83.102,7 €</b>	<b>778.291,4 €</b>
	<b>SALUD MENTAL</b>						
Comercial	2016004	1	756,1 €	371,14€	401,18 €	355,0 €	6.680,4 €
Comercial	2016102	5	2.400,0 €	1.855,7 €	2.400,00 €	0,0 €	17.650,0 €
Comercial	2016143	1	2.881,7 €	871,9 €	710,32 €	2.171,3 €	23.338,7 €
	Promedio	2,33	2.012,6 €	1.032,9 €	1.170,50 €	842,1 €	15.889,7 €
	<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>6.037,8 €</b>	<b>3.098,8 €</b>	<b>3.511,50 €</b>	<b>2.526,3 €</b>	<b>47.669,1 €</b>
		<b>318</b>	<b>620.271,9 €</b>	<b>192.997,8 €</b>	<b>368.951,34 €</b>	<b>251.320,5 €</b>	<b>2.300.542,7 €</b>

<sup>a</sup>Coste real procedimientos pacientes: suma de los costes de los procedimientos reales realizados de todos los pacientes incluidos. Se corresponde a la suma de los procedimientos estándar y el exceso de costes generados por los pacientes dentro del EC.

<sup>b</sup>Coste real procedimientos estándar: corresponde al coste de los procedimientos de todos los pacientes incluidos de manera estándar, que se han realizado independientemente del hecho de estar incluidos en el EC

## Resultados

<sup>c</sup>Exceso coste real para el centro: corresponde al exceso generado por todos los pacientes incluidos como consecuencia de la actividad extra por la participación en los EC.

<sup>d</sup>Retribución del promotor: Pagos totales aportados por el promotor de estudio; corresponde a la suma del importe ingresado en la cuenta del IP + cuenta fundación + cuenta farmacia + cuenta hospital.

Seguidamente en la tabla 5, se muestran la distribución de los pagos entre los diferentes participantes a partir de la retribución del promotor y cómo impacta el exceso de costes generados por los procedimientos de los pacientes incluidos en la cuenta del hospital que es la que soporta dicho exceso (última columna de la tabla 5).

Los valores en verde de la última columna muestran aquellos EC en los que la cuenta del hospital recibe más ingresos que los excesos generados. Por el contrario, en rojo, se muestran los importes de aquellos EC donde los excesos generados son superiores a la cantidad recibida en dicha cuenta.

Tabla 5 Distribución de pagos entre los diferentes participantes a partir de la retribución del promotor

Tipo promotor	Código estudio	Retribución del promotor <sup>a</sup>	Cuenta IP	Cuenta fundación	Cuenta farmacia	Cuenta hospital	Exceso COSTE real para el centro <sup>b</sup>	Diferencia cuenta hospital <sup>c</sup>
<b>COT</b>								
Comercial	2015056	30.900,0€	18.410,0 €	6.750,0 €	920,0 €	4.820,0 €	1.429,2 €	-3.390,8 €
Comercial	2017128	17.400,1 €	10.835,4 €	4.350,0 €	551,4 €	1.663,3 €	752,1 €	-911,2 €
Comercial	2017131	37.165,0 €	23.745,6 €	9.199,8 €	2.374,6 €	1.845,0 €	4.611,6 €	2.766,2 €
	Promedio	28.488,3 €	17.663,6 €	6.766,6 €	1.282,0 €	2.776,1 €	2.264,2 €	-511,9 €
	<b>Total</b>	<b>85.465,0 €</b>	<b>52.990,9 €</b>	<b>20.299,8 €</b>	<b>3.846,0 €</b>	<b>8.328,4 €</b>	<b>6.792,6 €</b>	<b>-1.535,8 €</b>
<b>DIGESTIVO</b>								
No comercial	2014071	3.475,00 €	1.875,0 €	868,8 €	731,3 €	0,0 €	3.085,4 €	3.085,4 €
Comercial	2015083	13.219,6 €	7.909,1 €	3.188,2 €	345,4 €	1.776,9 €	2.716,9 €	940,0 €
Comercial	2016104	3.937,9 €	2.483,9 €	1.045,5 €	124,2 €	284,3 €	0,0 €	-284,3 €
Comercial	2016119	17.583,9 €	9.737,5 €	3.550,8 €	457,4 €	3.838,3 €	4.767,3 €	928,9 €
	Promedio	9.554,1 €	5.501,4 €	2.163,3 €	414,6 €	1.474,9 €	2.642,4 €	1.167,5 €
	<b>Total</b>	<b>38.216,4 €</b>	<b>22.005,4 €</b>	<b>8.653,2 €</b>	<b>1.658,2 €</b>	<b>5.899,6 €</b>	<b>10.569,6 €</b>	<b>4.670,0 €</b>
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>								
Comercial	2014051	14.205,7 €	9.511,4 €	3.487,5 €	731,3 €	475,6 €	1.927,0 €	1.451,5 €
Comercial	2014055	143.429,3 €	87.799,8 €	35.613,0 €	12.600,0 €	7.416,5 €	12.105,8 €	4.689,2 €
Comercial	2015054	13.748,6 €	9.204,6 €	3.375,0 €	460,4 €	708,6 €	2.079,3 €	1.370,7 €
Comercial	2015055	11.022,9 €	7.431,8 €	2.725,0 €	371,6 €	494,4 €	1.588,0 €	1.093,6 €
Comercial	2015060	24.728,0 €	16.090,9 €	5.907,7 €	804,6 €	1.924,8 €	4.788,2 €	2.863,5 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Retribución del promotor <sup>a</sup>	Cuenta IP	Cuenta fundación	Cuenta farmacia	Cuenta hospital	Exceso COSTE real para el centro <sup>b</sup>	Diferencia cuenta hospital <sup>c</sup>
Comercial	2016008	24.622,5 €	16.329,6 €	5.987,5 €	816,5 €	1.488,9 €	4.207,0 €	2.718,1 €
Comercial	2017112	52.401,3 €	35.419,8 €	12.987,3 €	1.771,0 €	2.223,3 €	4.342,5 €	2.119,2 €
Comercial	2017118	94.710,0 €	62.404,0 €	22.881,5 €	3.120,2 €	6.304,3 €	22.445,6 €	16.141,3 €
Comercial	2018109	13.961,0 €	9.350,1 €	3.428,4 €	467,5 €	715,0 €	1.287,9 €	572,9 €
	Promedio	43.647,7 €	28.171,3 €	10.710,3 €	2.349,2 €	2.416,8 €	6.085,7 €	3.668,9 €
	<b>Total</b>	<b>392.829,1 €</b>	<b>253.541,8 €</b>	<b>96.392,9 €</b>	<b>21.143,0 €</b>	<b>21.751,4 €</b>	<b>54.771,2 €</b>	<b>33.019,8 €</b>
<b>HEMATOLOGÍA</b>								
Comercial	2014001	54.232,1 €	33.289,2 €	13.558,0 €	4.394,2 €	2.990,8 €	9.416,6 €	6.425,8 €
Comercial	2014027	23.829,7 €	13.081,1 €	5.847,2 €	1.028,4 €	3.873,0 €	2.000,6 €	-1.872,4 €
Comercial	2016114	18.710,7 €	11.524,7 €	4.651,4 €	1.240,7 €	1.293,9 €	0,0 €	-1.293,9 €
	Promedio	32.257,5 €	19.298,3 €	8.018,8 €	2.221,1 €	2.719,2 €	3.805,8 €	1.086,5 €
	<b>Total</b>	<b>96.772,4 €</b>	<b>57.895,0 €</b>	<b>24.056,5 €</b>	<b>6.663,3 €</b>	<b>8.157,7 €</b>	<b>11.417,3 €</b>	<b>3.259,5 €</b>
<b>NEFROLOGÍA</b>								
Comercial	2015061	60.555,9 €	37.890,7 €	13.838,0 €	1.811,7 €	7.015,6 €	2.042,0 €	-4.973,6 €
Comercial	2017148	95.608,4 €	58.652,1 €	23.902,1 €	8.643,1 €	4.411,0 €	0,0 €	-4.411,0 €
	Promedio	78.082,2 €	48.271,4 €	18.870,1 €	5.227,4 €	5.713,3 €	1.021,0 €	-4.692,3 €
	<b>Total</b>	<b>156.164,3 €</b>	<b>96.542,8 €</b>	<b>37.740,1 €</b>	<b>10.454,8 €</b>	<b>11.426,6 €</b>	<b>2.042,0 €</b>	<b>-9.384,7 €</b>
<b>ONCOLOGÍA</b>								
Comercial	2014005	26.072,6 €	12.502,5 €	6.428,3 €	3.762,6 €	3.379,3 €	0,0 €	-3.379,3 €
Comercial	2014008	10.842,0 €	7.392,3 €	2.710,5 €	369,6 €	369,6 €	1.206,2 €	836,6 €
Comercial	2014021	7.495,9 €	4.427,2 €	1.874,0 €	683,0 €	511,7 €	0,0 €	-511,7 €
Comercial	2014028	8.255,0 €	5.500,1 €	2.063,8 €	460,8 €	230,5 €	0,0 €	-230,4 €
Comercial	2014044	10.800,0 €	7.363,6 €	2.700,0 €	368,2 €	368,2 €	1.929,6 €	1.561,4 €
Comercial	2014063	46.364,0 €	29.887,5 €	12.135,0 €	2.374,6 €	1.966,9 €	43,7 €	-1.923,2 €
No comercial	2015002	2.000,0 €	1.363,6 €	500,0 €	68,2 €	68,2 €	29.830,2 €	29.762,1 €
Comercial	2015012	92.336,8 €	49.599,9 €	23.020,5 €	3.995,7 €	15.720,7 €	13.547,9 €	-2.172,9 €
Comercial	2015013	64.860,0 €	40.537,5 €	15.839,0 €	6.080,6 €	2.402,9 €	4.057,9 €	1.655,0 €
Comercial	2015038	17.663,4 €	10.748,9 €	4.415,9 €	1.761,4 €	737,1 €	6.171,3 €	5.434,0 €
Comercial	2015043	133.201,9 €	90.398,0 €	34.319,1 €	4.298,3 €	4.186,4 €	9.658,0 €	5.471,6 €
Comercial	2015072	30.732,5 €	17.707,3 €	7.683,1 €	2.542,2 €	2.799,9 €	2.853,8 €	53,9 €
Comercial	2015080	11.709,5 €	7.418,9 €	2.928,3 €	996,2 €	366,0 €	1.122,8 €	756,8 €
Comercial	2015082	73.638,0 €	42.369,1 €	19.404,3 €	4.672,8 €	7.191,9 €	2.851,8 €	-4.340,1 €
Comercial	2016106	34.792,0 €	19.793, €	8.747,0 €	1.565,9 €	4.685,4 €	1.060,4 €	-3.625,0 €
Comercial	2016109	9.200,0 €	5.187,5 €	2.300,0 €	721,9 €	990,6 €	0,0 €	-990,6 €
	Promedio	36.247,7 €	22.012,3 €	9.191,8 €	2.170,1 €	2.873,5 €	4.645,9 €	1.772,4 €
	<b>Total</b>	<b>579.963,5 €</b>	<b>352.197,6 €</b>	<b>147.068,7 €</b>	<b>34.721,9 €</b>	<b>45.975,3 €</b>	<b>74.333,6 €</b>	<b>28.358,3 €</b>
<b>PEDIATRÍA</b>								
Comercial	2014036	20.747,3 €	13.341,9 €	4.859,6 €	611,4 €	1.934,4 €	228,6 €	-1.705,8 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Retribución del promotor <sup>a</sup>	Cuenta IP	Cuenta fundación	Cuenta farmacia	Cuenta hospital	Exceso COSTE real para el centro <sup>b</sup>	Diferencia cuenta hospital <sup>c</sup>
Comercial	2015033	12.768,2 €	8.319,0 €	3.040,3 €	400,9 €	1.007,9 €	0,0 €	-1.007,9 €
Comercial	2016110	40.074,3 €	24.548,2 €	9.171,0 €	1.083,4 €	5.271,8 €	4.400,8 €	-870,9 €
Comercial	2016146	33.359,4 €	19.062,3 €	6.296,5 €	858,6 €	7.142,0 €	0,0 €	-7.142,0 €
Comercial	2018007	18.222,3 €	11.715,5 €	4.257,3 €	459,3 €	1.790,1 €	1.136,0 €	-654,1 €
	Promedio	25.034,3 €	15.397,4 €	5.524,9 €	682,8 €	3.429,2 €	1.153,1 €	-2.276,2 €
	<b>Total</b>	<b>125.171,4 €</b>	<b>76.986,9 €</b>	<b>27.624,7 €</b>	<b>3.413,7 €</b>	<b>17.146,1 €</b>	<b>5.765,4 €</b>	<b>-11.380,7 €</b>
<b>REUMATOLOGÍA</b>								
Comercial	2014070	21.608,7 €	5.187,5 €	14.450,0 €	231,3 €	1.739,9 €	0,0 €	-1.739,9 €
Comercial	2015014	9.341,3 €	5.319,7 €	2.275,5 €	1.240,9 €	505,3 €	1.242,3 €	737,0 €
Comercial	2015026	62.131,0 €	40.300,0 €	14.676,6 €	2.015,0 €	5.139,4 €	11.648,6 €	6.509,3 €
Comercial	2015030	44.237,6 €	30.020,8 €	11.059,7 €	1.491,3 €	1.665,8 €	5.005,5 €	3.339,7 €
Comercial	2015034	2.443,0 €	1.671,0 €	610,8 €	80,8 €	80,7 €	0,0 €	-80,7 €
Comercial	2015047	13.525,6 €	8.890,3 €	3.209,0 €	407,4 €	1.019,0 €	2.417,1 €	1.398,1 €
Comercial	2015066	60.080,1 €	39.546,1 €	14.642,7 €	1.977,3 €	3.914,0 €	5.199,5 €	1.285,5 €
Comercial	2015067	179.817,5 €	122.476,5 €	44.429,7 €	5.157,8 €	7.753,5 €	20.373,8 €	12.620,4 €
Comercial	2016101	14.682,3 €	9.746,4 €	3.573,7 €	487,3 €	874,9 €	1.477,3 €	602,3 €
Comercial	2016113	48.800,0 €	33.272,7 €	12.200,0 €	1.663,6 €	1.663,6 €	4.913,4 €	3.249,8 €
Comercial	2016126	36.731,5 €	24.352,6 €	8.862,8 €	1.117,8 €	2.398,3 €	4.056,7 €	1.658,5 €
Comercial	2016140	112.524,1 €	74.018,5 €	27.424,3 €	3.877,9 €	7.203,4 €	4.778,9 €	-2.424,7 €
Comercial	2016141	81.980,2 €	55.739,0 €	18.921,5 €	2.538,3 €	4.781,5 €	6.574,5 €	1.793,0 €
Comercial	2016147	31.409,0 €	20.758,4 €	7.589,0 €	1.004,3 €	2.057,4 €	3.289,5 €	1.232,1 €
Comercial	2017002	11.842,2 €	7.822,7 €	2.868,3 €	391,1 €	760,1 €	1.680,7 €	920,6 €
Comercial	2017113	26.834,0 €	16.478,3 €	6.016,8 €	786,0 €	3.552,9 €	4.691,9 €	1.139,0 €
Comercial	2018027	20.303,4 €	12.486,4 €	4.249,5 €	786,0 €	2.781,5 €	5.753,3 €	2.971,7 €
	Promedio	45.781,9 €	29.887,5 €	11.591,7 €	1.485,5 €	2.817,1 €	4.888,4 €	2.071,3 €
	<b>Total</b>	<b>778.291,4 €</b>	<b>508.086,7 €</b>	<b>197.059,6 €</b>	<b>25.253,9 €</b>	<b>47.891,1 €</b>	<b>83.102,7 €</b>	<b>35.211,6 €</b>
<b>SALUD MENTAL</b>								
Comercial	2016004	6.680,4 €	4.605,6 €	1.663,5 €	182,6 €	228,7 €	355,0 €	126,2 €
Comercial	2016102	17.650,0 €	12.954,6 €	3.400,0 €	647,7 €	647,7 €	0,0 €	-647,7 €
Comercial	2016143	23.338,7 €	15.796,1 €	5.790,5 €	789,2 €	962,9 €	2.171,3 €	1.208,4 €
	Promedio	15.889,7 €	11.118,7 €	3.618,0 €	539,8 €	613,1 €	842,1 €	229,0 €
	<b>Total</b>	<b>47.669,1 €</b>	<b>33.356,2 €</b>	<b>10.854,0 €</b>	<b>1.619,5 €</b>	<b>1.839,4 €</b>	<b>2.526,3 €</b>	<b>686,9 €</b>
	<b>Total general</b>	<b>2.300.542,7 €</b>	<b>1.453.603,3 €</b>	<b>569.749,4 €</b>	<b>108.774,4 €</b>	<b>168.415,6 €</b>	<b>251.320,5 €</b>	<b>82.904,9 €</b>

<sup>a</sup>Retribución del promotor: Pagos totales aportados por el promotor de estudio; corresponde a la suma del importe ingresado en la cuenta del IP + cuenta fundación + cuenta farmacia + cuenta hospital.

<sup>b</sup>Exceso coste real para el centro: corresponde al exceso generado por todos los pacientes incluidos como consecuencia de la actividad extra por la participación en los EC.

<sup>c</sup>Diferencia cuenta del hospital: resultado de la diferencia entre la percepción económica recibida en la cuenta del hospital y el exceso del coste real para el centro.

## Resultados

### 4.1.2. Impacto económico relacionado con la medicación

A continuación, se muestra el resultado de aplicar la metodología del PEC de los apartados referentes a la valoración de los costes de medicación.

En la tabla 6, en función de la metodología establecida en este trabajo, el tratamiento estándar establecido por el IP, la relación de la medicación aportada, indicación aprobada y el número de pacientes incluidos y su participación real en el EC se muestra el coste evitado en medicación por servicios.

La participación en EC durante el periodo de estudio ha comportado un coste evitado en consumo de medicación de 593.026,08€ al sistema sanitario global, de los cuales, el 87,31% correspondería al consumo de fármacos cuyo circuito sigue el nivel hospitalario, y un 12,69%, correspondería a aquellos fármacos de dispensación y facturación a través de la farmacia comunitaria (Tabla 6).

## Resultados

Tabla 6 Relación del coste de medicación por EC, costes evitados a nivel hospitalario y costes evitados a nivel de atención primaria

Tipo promotor	Código estudio	Tratamiento estándar	Tratamiento EC	Coste estándar teórico	¿Medicación con indicación aprobada?	¿Promotor aporta medicación?	Medicación facturación hospitalaria	Medicación facturación atención primaria	Nº Pacientes en EC	Coste real hospitalario evitado <sup>a</sup>	Coste real receta evitado <sup>b</sup>
<b>COT</b>											
Comercial	2015056	Sin tratamiento	TT-173/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	14	0,0 €	0,0 €
Comercial	2017128	HBPM	HBPM/ Rivaroxaban	135,2 €	No	Si	No	Si	18	0,0 €	2.434,3 €
Comercial	2017131	HBPM	Apixaban/ JNJ-64179375	135,2 €	No	Si	No	Si	5	0,0 €	676,2 €
<b>Total COT</b>									<b>37</b>	<b>0,0 €</b>	<b>2.737,2 €</b>
<b>DIGESTIVO</b>											
No comercial	2014071	Sin tratamiento	Albúmina/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	5	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015083	Agentes biológicos	GED-0301/ Placebo	18.259,7 €	No	Si	Si	No	2	28.404,0 €	0,0 €
Comercial	2016104	Agentes biológicos	GED-0301/ Placebo	54.779,2 €	No	Si	Si	No	2	6.086,6 €	0,0 €
Comercial	2016119	Sofosbuvir + Veltapasvir + Ribavirina	Sofosbuvir + veltapasvir ± Ribavirina	400,7 €	Si	Si	Si	No	4	1.337,2 €	0,0 €
<b>Total Digestivo</b>									<b>13</b>	<b>35.827,8 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>											
Comercial	2014051	Insulina acción rápida + Insulina acción lenta	Insulina acción rápida/ SAR3424434 + Insulina acción lenta	930,8 €	No	Si	No	Si	3	0,0 €	2.792,3 €
Comercial	2014055	Sin tratamiento	AZP-531/Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	18	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015054	Insulina acción lenta	Insulina acción lenta	562,1 €	Si	Si	No	Si	5	0,0 €	2.810,50€
Comercial	2015055	Insulina acción lenta	Insulina acción lenta	562,1 €	Si	Si	No	Si	4	0,0 €	2.248,4 €
Comercial	2015060	Inhibidor SGLT2	Inhibidor SGLT2 + Inhibidor DDP-4/Placebo	287,3 €	No	Si	No	Si	5	0,0 €	957,6 €
Comercial	2016008	Análogo GLP-1	Análogo GLP-1	1.729,2 €	No	Si	No	Si	2	0,0 €	2.591,4 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Tratamiento estándar	Tratamiento EC	Coste estándar teórico	¿Medicación con indicación aprobada?	¿Promotor aporta medicación?	Medicación facturación hospitalaria	Medicación facturación atención primaria	Nº Pacientes en EC	Coste real hospitalario evitado <sup>a</sup>	Coste real receta evitado <sup>b</sup>
Comercial	2017112	Insulina acción rápida + Insulina acción lenta	Insulina acción rápida/ LY900014 + Insulina acción lenta	1.184,4 €	No	Si	No	Si	3	0,0 €	3.245,0 €
Comercial	2017118	Insulina acción rápida + Insulina acción lenta	Insulina acción rápida + Insulina acción lenta	636,0 €	Si	Si	No	Si	9	0,0 €	5.724,2 €
Comercial	2018109	Biguanidina	Inhibidor SGLT2	29,2 €	No	Si	No	Si	1	0,0 €	29,2 €
<b>Total Endocrinología</b>									<b>50</b>	<b>0,0 €</b>	<b>20.398,5 €</b>
<b>HEMATOLOGÍA</b>											
Comercial	2014001	Rituximab	Rituximab/ CTP10	6.323,4 €	No	Si	Si	No	3	18.970,2 €	0,0 €
Comercial	2014027	Rituximab	Rituximab/ PF-05280586	6.323,4 €	No	Si	Si	No	2	12.646,8 €	0,0 €
Comercial	2016114	Rituximab	Rituximab/ ABP798	9.485,1 €	No	Si	Si	No	3	28.455,4 €	0,0 €
<b>Total Hematología</b>									<b>8</b>	<b>60.072,4 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>NEFROLOGÍA</b>											
Comercial	2015061	Sin tratamiento	Atrasentan/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	9	0,0 €	0,0 €
Comercial	2017148	Sin tratamiento	SNF475/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	7	00 €	0,0 €
<b>Total Nefrología</b>									<b>16</b>	<b>0,00 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>ONCOLOGÍA</b>											
Comercial	2014005	Eribulina	Eribulina/ Talazoparib	9.365,2 €	No	Si sólo brazo experimental	Si	No	2	20.737,1 €	0,0 €
Comercial	2014008	Enzalutamida	Enzalutamida	110,4 €	Si	Si	Si	No	4	441,8 €	0,0 €
Comercial	2014021	Paclitaxel + Trastuzumab + Pertuzumab	Paclitaxel + Trastuzumab/ Trastuzumab emtansina + Pertuzumab	119.596,3 €	Si	Si	Si	No	1	85.936,4 €	0,0 €
Comercial	2014028	Sin tratamiento	MGN1703/ Sin tratamiento	0,0 €	No	Si	Si	No	3	0,0 €	0,0 €
Comercial	2014044	Tamsulosina	Tamsulosina/ Serenoa Repens	76,7 €	Si	Si	No	Si	9	0,0 €	559,0 €
Comercial	2014063	Paclitaxel o Docetaxel	Paclitaxel o Docetaxel/ Atezolizumab	304,2 €	No	Si	Si	No	9	1.099,5 €	0,0 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Tratamiento estándar	Tratamiento EC	Coste estándar teórico	¿Medicación con indicación aprobada?	¿Promotor aporta medicación?	Medicación facturación hospitalaria	Medicación facturación atención primaria	Nº Pacientes en EC	Coste real hospitalario evitado <sup>a</sup>	Coste real receta evitado <sup>b</sup>
No comercial	2015002	Enzalutamida	Enzalutamida	911,1 €	Si	Si	Si	No	4	3.787,2 €	0,0 €
Comercial	2015012	Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino + Paclitaxel/ NabPaclitaxel + Atezolizumab	1.004,8 €	No	Si sólo brazo experimental	Si	No	6	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015013	HBPM	HBPM/ Edoxaban	3.156,0 €	No	Si	No	Si	12	0,0 €	25.728,2 €
Comercial	2015038	Sunitinib	Sunitinib/ Intuvax	2.105,1 €	No	Si	Si	No	2	3.886,0 €	0,0 €
Comercial	2015043	Paclitaxel	Paclitaxel + Ramucirumab	2.544,7 €	No	Si	Si	No	8	7.494,2 €	0,0 €
Comercial	2015072	Sin tratamiento	TAS-102	0,0 €	No	Si	Si	No	5	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015080	Sorafenib	Sorafenib/ Tivozanib	259,2 €	No	Si	Si	No	2	547,2 €	0,0 €
Comercial	2015082	FOLFOX	FOLFOX + GS-5745/ Placebo	678,7 €	No	Si	Si	No	5	1.816,7 €	0,0 €
Comercial	2016106	Cisplatino + Pemetrexed	Cisplatino + Pemetrexed + Atezolizumab	20.853,5 €	No	Si	Si	No	3	3.741,4 €	0,0 €
Comercial	2016109	Sin tratamiento	Afatinib	0,0 €	No	Si	Si	No	1	0,0 €	0,0 €
<b>Total Oncología</b>									<b>76</b>	<b>129.487,4 €</b>	<b>26.287,1 €</b>
<b>PEDIATRÍA</b>											
Comercial	2014036	Sin tratamiento	Ataluren/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	3	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015033	Sin tratamiento	Ataluren/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	3	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016110	Sin tratamiento	VX661/ Placebo + Ivacaftor	0,0 €	No	Si	Si	No	4	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016146	Sin tratamiento	VX661 + Ivacaftor	0,0 €	No	Si	Si	No	4	0,0 €	0,0 €
Comercial	2018007	Sin tratamiento	(VX661+VX659+VX770)/ Placebo + Ivacaftor	0,0 €	No	Si	Si	No	2	0,0 €	0,0 €
<b>Total Pediatría</b>									<b>16</b>	<b>0,00 €</b>	<b>0,00 €</b>
<b>REUMATOLOGÍA</b>											
Comercial	2014070	Agentes biológicos	Ixekizumab/ Placebo	27.885,0 €	No	Si	Si	No	1	3.575,0 €	0,0 €
Comercial	2015014	Agentes biológicos	Guselkumab/ Placebo	8.580,0 €	No	Si	Si	No	1	4.290,0 €	0,0 €
Comercial	2015026	Agentes biológicos	Secukinumab/ Placebo	18.590,0 €	No	Si	Si	No	5	73.736,0 €	0,0 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Tratamiento estándar	Tratamiento EC	Coste estándar teórico	¿Medicación con indicación aprobada?	¿Promotor aporta medicación?	Medicación facturación hospitalaria	Medicación facturación atención primaria	Nº Pacientes en EC	Coste real hospitalario evitado <sup>a</sup>	Coste real receta evitado <sup>b</sup>
Comercial	2015030	Agentes biológicos	ALX0061/ Placebo	7.865,0 €	No	Si	Si	No	3	17.848,0 €	0,0 €
Comercial	2015034	Agentes biológicos	Ustekinumab/ Placebo	8.580,0 €	No	Si	Si	No	1	715,0 €	0,0 €
Comercial	2015047	Agentes biológicos	Sirukumab/ Placebo	8.580,0 €	No	Si	Si	No	2	15.559,0 €	0,0 €
Comercial	2015066	Agentes biológicos	YLB113/ Etanercept	8.580,0 €	No	Si	Si	No	7	43.525,0 €	0,0 €
Comercial	2015067	Sin tratamiento	Tanezumab/ Placebo	0,0 €	No	Si	Si	No	19	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016101	Agentes biológicos	Ixekizumab/ Placebo	8.580,0 €	No	Si	Si	No	1	7.601,0 €	0,0 €
Comercial	2016113	AINEs/Analgésicos	(Diancereina/Celecoxib)/ Placebo	176,5 €	Si	Si	No	Si	22	0,0 €	3.282,9 €
Comercial	2016126	Agentes biológicos	GP2017/ Adalimumab	8.580,0 €	No	Si	Si	No	4	20.600,0 €	0,0 €
Comercial	2016140	Agentes biológicos	Filgotinib/ Adalimumab	8.472,0 €	No	Si	Si	No	7	44.794,0 €	0,0 €
Comercial	2016141	Agentes biológicos	Filgotinib	8.472,0 €	No	Si	Si	No	6	39.026,0 €	0,0 €
Comercial	2016147	Agentes biológicos	Filgotinib/ Placebo	4.236,0 €	No	Si	Si	No	3	12.708,0 €	0,0 €
Comercial	2017002	Agentes biológicos	Tildrakizumab/ Placebo	8.472,0 €	No	Si	Si	No	1	8.427,0 €	0,0 €
Comercial	2017113	Sin tratamiento	Filgotinib/ GS-9876/ GS4059	0,0 €	No	Si	Si	No	2	0,0 €	0,0 €
Comercial	2018027	Sin tratamiento	CNTX-4975-025	0,0 €	No	Si	Si	No	10	0,0 €	0,0 €
<b>Total Reumatología</b>									<b>95</b>	<b>292.404,0 €</b>	<b>3.282,9 €</b>
<b>SALUD MENTAL</b>											
Comercial	2016004	Antidepresivos	Vortioxetina/ Placebo	7,5 €	No	Si	No	Si	1	0,0 €	2,5 €
Comercial	2016102	Antipsicótico inyectable mensual	Antipsicótico inyectable trimestral	3.163,0 €	Si	Si	No	Si	5	0,0 €	22.295,9 €
Comercial	2016143	Antidepresivos	Antidepresivos + Esketamina	230,2 €	No	Si	No	Si	1	0,0 €	230,2 €
<b>Total Salud Mental</b>									<b>7</b>	<b>0,0 €</b>	<b>22.528,7 €</b>
<b>Total</b>									<b>318</b>	<b>517.791,6 €</b>	<b>75.234,4 €</b>

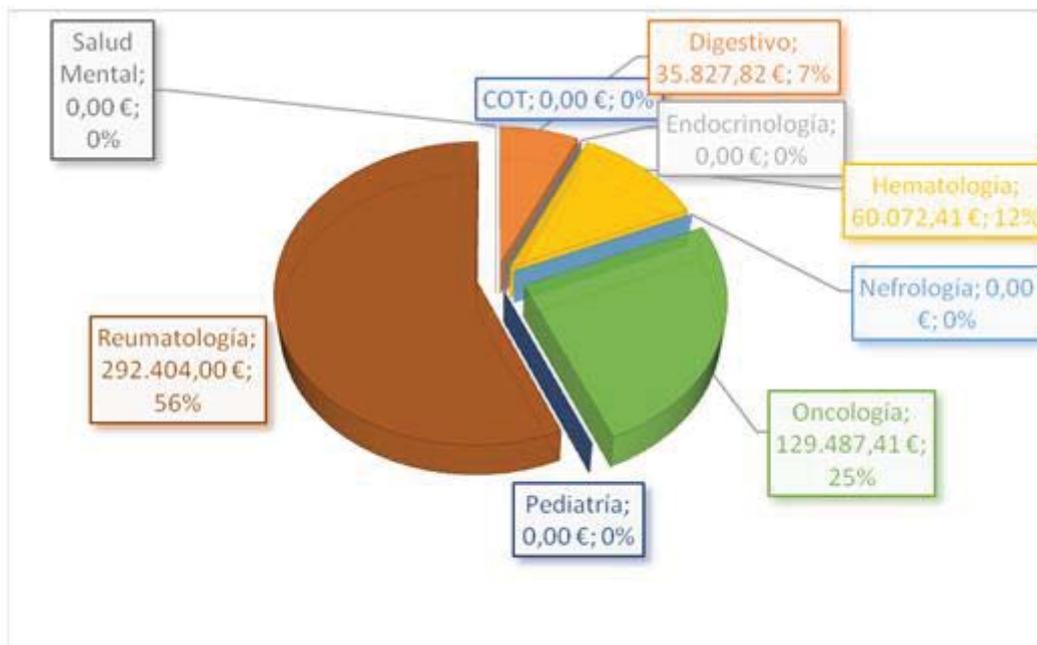
<sup>a</sup>Coste real hospitalario evitado: corresponde a la suma de los costes reales evitados a nivel hospitalario por el total de los pacientes incluidos.

<sup>b</sup>Coste real receta evitado: corresponde a la suma de los costes reales evitados en atención primaria a través de prescripción en receta por el total de los pacientes incluidos.

## Resultados

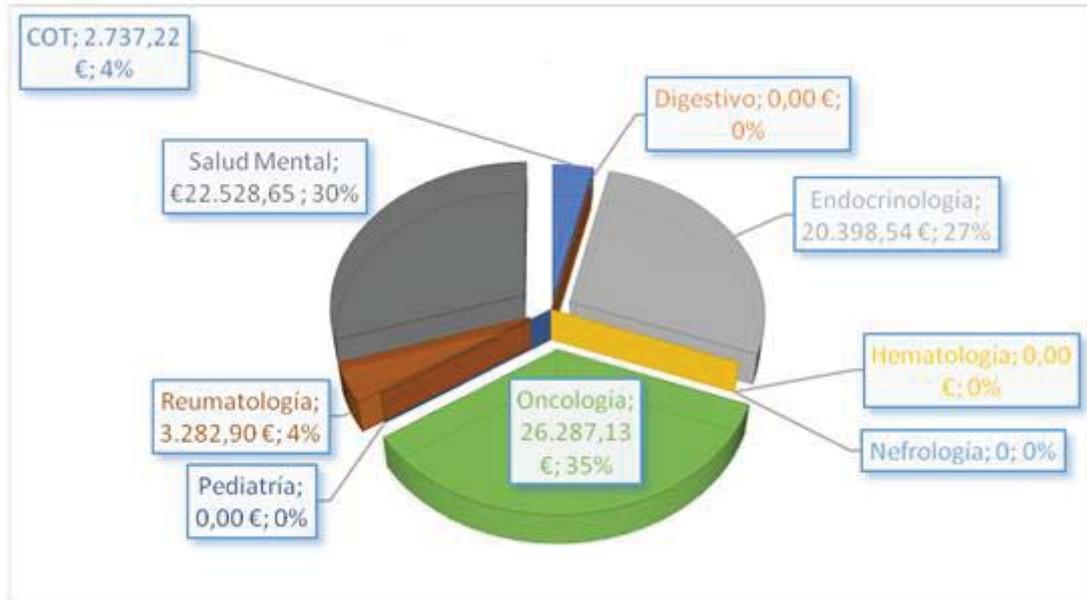
Hay servicios enteros cuya participación no genera ningún ahorro en medicación a nuestro centro hospitalario, ya sea porque la medicación de estudio pertenece a aquella que de manera habitual sigue un circuito de prescripción y dispensación en farmacia comunitaria y por tanto no consumida por el hospital, como puede ser COT, Endocrinología o Salud Mental; o porque los fármacos estudiados carecían de indicación en el momento del EC y no sustituían ningún estándar de tratamiento aprobado. Ejemplo de esto último serían fármacos oncológicos como nuevas líneas de tratamiento donde actualmente ya no había otras opciones; fármacos para fibrosis quística en pediatría como se ha comentado anteriormente; nuevas terapias en pacientes dializados donde actualmente no había ningún fármaco para la indicación estudiada; o tratamientos biológicos para patologías reumáticas donde no existen otras opciones terapéuticas (Figura 13 y 14).

Figura 13 Distribución del coste evitado por Servicios a nivel hospitalario en valor absoluto y porcentaje



## Resultados

Figura 14 Distribución del coste evitado por Servicios a nivel atención primaria en valor absoluto y porcentaje



Como se muestra, hay dos grandes servicios responsables del ahorro en medicación a nivel hospitalario, reumatología debido a las terapias con agentes biológicos; y onco-hematología. A nivel de medicación de receta, endocrinología, con las terapias en diabetes *mellitus*, oncología y salud mental serían los responsables de dicho ahorro.

Por último, para evaluar qué peso tiene el coste de la medicación dentro del coste de todo el proceso asistencial de un paciente (procedimientos estándar + medicación), en la tabla 7 se relaciona el porcentaje del coste de medicación estándar de un paciente respecto a dicho coste total.

## Resultados

Tabla 7 Relación del coste de medicación respecto al coste total de asistencia de un paciente en EC

Tipo promotor	Código estudio	Coste procedimientos estándar	Coste medicación estándar	Coste total asistencial	% Medicación respecto al total
<b>COT</b>					
Comercial	2015056	720,5 €	0,0 €	720,5 €	0,0%
Comercial	2017128	720,5 €	135,2 €	855,7 €	15,8%
Comercial	2017131	720,5 €	135,2 €	855,7 €	15,8%
	Promedio	720,5 €	90,2 €	810,6 €	10,5%
<b>DIGESTIVO</b>					
No comercial	2014071	320,2 €	0,0 €	320,2 €	0,0%
Comercial	2015083	1.164,1 €	18.259,7 €	19.423,9 €	94,0%
Comercial	2016104	2.506,3 €	54.779,2 €	57.285,5 €	95,6%
Comercial	2016119	644,3 €	400,7 €	1.045,0 €	38,3%
	Promedio	1.158,7 €	18.359,9 €	19.518,8 €	57,0%
<b>ENDOCRINOLOGÍA</b>					
Comercial	2014051	303,1 €	930,8 €	1.233,8 €	75,4%
Comercial	2014055	195,0 €	0,0 €	195,0 €	0,0%
Comercial	2015054	288,8 €	562,1 €	850,9 €	66,1%
Comercial	2015055	288,8 €	562,1 €	850,9 €	66,1%
Comercial	2015060	143,1 €	287,3 €	430,4 €	66,7%
Comercial	2016008	302,7 €	1.729,2 €	2.031,9 €	85,1%
Comercial	2017112	304,6 €	1.184,4 €	1.489,0 €	79,5%
Comercial	2017118	286,3 €	636,0 €	922,3 €	69,0%
Comercial	2018109	297,1 €	29,2 €	326,3 €	9,0%
	Promedio	267,7 €	657,9 €	925,6 €	57,4%
<b>HEMATOLOGÍA</b>					
Comercial	2014001	7.664,4 €	6.323,4 €	13.987,8 €	45,2%
Comercial	2014027	2.205,4 €	6.323,4 €	8.528,8 €	74,1%
Comercial	2016114	3.998,7 €	9.485,1 €	13.483,8 €	70,3%
	Promedio	4.622,8 €	7.377,3 €	12.000,1 €	63,2%
<b>NEFROLOGÍA</b>					
Comercial	2015061	1.800,8 €	0,0 €	1.800,8 €	0,0%
Comercial	2017148	6.324,6 €	0,0 €	6.324,6 €	0,0%
	Promedio	3.162,3 €	0,0 €	3.162,3 €	0,0%
<b>ONCOLOGÍA</b>					
Comercial	2014005	5.104,1 €	9.365,2 €	14.469,2 €	64,7%
Comercial	2014008	422,3 €	110,4 €	532,8 €	20,7%
Comercial	2014021	17.354,3 €	119.596,3 €	136.950,7 €	87,3%
Comercial	2014028	4.933,7 €	0,0 €	4.933,7 €	0,0%
Comercial	2014044	119,3 €	76,7 €	196,0 €	39,1%
Comercial	2014063	3.504,7 €	304,2 €	3.808,8 €	8,0%
No comercial	2015002	1.970,7 €	911,1 €	2.881,9 €	31,6%
Comercial	2015012	3.298,4 €	1.004,8 €	4.303,1 €	23,4%
Comercial	2015013	241,6 €	3.156,0 €	3.397,6 €	92,9%
Comercial	2015038	1.820,7 €	2.105,1 €	3.925,8 €	53,6%
Comercial	2015043	6.780,3 €	2.544,7 €	9.325,0 €	27,3%
Comercial	2015072	430,6 €	0,0 €	430,6 €	0,0%
Comercial	2015080	2.321,9 €	259,2 €	2.581,1 €	10,0%
Comercial	2015082	7.726,2 €	678,7 €	8.404,9 €	8,1%
Comercial	2016106	3.212,8 €	20.853,5 €	24.066,3 €	86,7%
Comercial	2016109	811,8 €	0,0 €	811,8 €	0,0%
	Promedio	3.753,3 €	10.060,4 €	13.813,7 €	34,6%
<b>PEDIATRÍA</b>					

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Coste procedimientos estándar	Coste medicación estándar	Coste total asistencial	% Medicación respecto al total
Comercial	2014036	2.569,5 €	0,0 €	2.569,5 €	0,0%
Comercial	2015033	5.284,1 €	0,0 €	5.284,1 €	0,0%
Comercial	2016110	1.486,1 €	0,0 €	1.486,1 €	0,0%
Comercial	2016146	5.183,7 €	0,0 €	5.183,7 €	0,0%
Comercial	2018007	1.486,1 €	0,0 €	1.486,1 €	0,0%
	Promedio	3.201,9 €	0,0 €	3.201,9 €	0,0%
<b>REUMATOLOGÍA</b>					
Comercial	2014070	2.739,9 €	27.885,0 €	30.624,9 €	91,0%
Comercial	2015014	662,3 €	8.580,0 €	9.242,2 €	92,8%
Comercial	2015026	1.438,1 €	18.590,0 €	20.028,1 €	92,8%
Comercial	2015030	1.029,3 €	7.865,0 €	8.894,3 €	88,4%
Comercial	2015034	970,1 €	8.580,0 €	9.550,1 €	89,8%
Comercial	2015047	779,6 €	8.580,0 €	9.359,6 €	91,7%
Comercial	2015066	880,8 €	8.580,0 €	9.460,8 €	90,7%
Comercial	2015067	509,4 €	0,0 €	509,4 €	0,0%
Comercial	2016101	881,1 €	8.580,0 €	9.461,1 €	90,7%
Comercial	2016113	320,2 €	176,5 €	496,7 €	35,5%
Comercial	2016126	753,7 €	8.580,0 €	9.333,7 €	91,9%
Comercial	2016140	1.059,2 €	8.472,0 €	9.531,2 €	88,9%
Comercial	2016141	1.059,2 €	8.472,0 €	9.531,2 €	88,9%
Comercial	2016147	691,8 €	4.236,0 €	4.927,8 €	86,0%
Comercial	2017002	1.000,3 €	8.472,0 €	9.472,3 €	89,4%
Comercial	2017113	1.565,0 €	0,0 €	1.565,0 €	0,0%
Comercial	2018027	309,1 €	0,0 €	309,1 €	0,0%
	Promedio	979,4 €	7.979,3 €	8.958,7 €	71,1%
<b>SALUD MENTAL</b>					
Comercial	2016004	401,2 €	7,5 €	408,7 €	1,8%
Comercial	2016102	660,0 €	3.163,0 €	3.823,0 €	82,7%
Comercial	2016143	710,3 €	230,2 €	940,6 €	24,5%
	Promedio	590,5 €	1.133,6 €	1.724,1 €	36,4%

### 4.1.2.1. Servicio de Pediatría

Todos los estudios realizados en el servicio de pediatría fueron en fibrosis quística y con fármacos con intención modificadora de la enfermedad y que, por lo tanto, no sustituían ningún tratamiento que ya recibía el paciente, sino que se añadían al tratamiento de base. Si bien es cierto que la realización de EC en el servicio de pediatría no ha comportado un ahorro en costes de medicación, se planteó como podría impactar la participación en el ensayo en el consumo de la medicación de base (asumiendo que la eficacia del tratamiento estudiado en el EC podría llevar a una disminución en el consumo de los tratamientos de base de la fibrosis quística).

A los pacientes con fibrosis quística se les dispensa toda su medicación directamente desde el hospital gratuitamente. Se trata de una situación especial, ya que muchos de estos

## Resultados

medicamentos son de prescripción y de dispensación en oficina de farmacia; por tanto, podríamos evaluarlo fácilmente utilizando nuestra base de datos.

Para ello se realizó para estos pacientes, la extracción de consumo de medicación de los 3 grandes grupos farmacoterapéuticos más utilizados por estos pacientes: Tracto alimentario y metabolismo (A); Anti infecciosos para uso sistémico (J); y Sistema Respiratorio (R). Se valoró también la extracción del grupo terapéutico Sistema Nervioso puesto que los investigadores indicaron que, en este tipo de patologías, la incidencia de trastornos depresivos era mayor, pero en el caso de nuestros pacientes evaluados, no hubo consumo de medicamentos de este grupo.

Para cada paciente se definieron tres periodos temporales: P-preEC: corresponde al periodo temporal anterior al inicio del estudio; P-EC: corresponde al periodo temporal durante el cual el paciente está participando en el EC; P-postEC: corresponde al periodo posterior a la finalización del EC (1 año). Para cada uno de estos periodos se recogió retrospectivamente la información sobre la medicación dispensada. Los resultados se muestran en la tabla 8.

## Resultados

Tabla 8 Distribución consumo de fármacos por pacientes en fibrosis quística por grupos terapéuticos

Paciente	Periodo temporal	Consumo total	Consumo A	Consumo J	Consumo R
001	P-preEC	5.811 €	1.199,6 €	157,0 €	4.396,1 €
	P-EC	7.530 €	1.745,7 €	164,1 €	5.614,8 €
	P-postEC	4.362 €	1.194,2 €	137,9 €	2.997,7 €
002	P-preEC	3.998 €	1.206,3 €	248,7 €	2.534,0 €
	P-EC	3.544 €	2.291,1 €	681,5 €	494,5 €
	P-postEC	1.658 €	811,6 €	325,3 €	498,9 €
003	P-preEC	8.183 €	2.596,5 €	538,3 €	5.011,3 €
	P-EC	5.578 €	1.769,6 €	76,9 €	3.682,5 €
	P-postEC	893 €	351,9 €	108,6 €	319,5 €
004	P-preEC	3.132 €	2.345,9 €	162,7 €	532,6 €
	P-EC	2.049 €	1.571,5 €	122,3 €	303,8 €
	P-postEC	808 €	236,2 €	98,6 €	329,3 €
005	P-preEC	5.835 €	2.745,4 €	99,5 €	2.625,5 €
	P-EC	8.853 €	2.378,6 €	1.250,0 €	4.675,2 €
	P-postEC	3.031 €	555,2 €	24,5 €	1.861,5 €
006	P-preEC	1.060 €	610,1 €	323,9 €	125,6 €
	P-EC	786 €	591,7 €	110,5 €	83,3 €
	P-postEC	95 €	68,0 €	5,7 €	21,4 €
007	P-preEC	1.919 €	1.267,4 €	88,1 €	385,3 €
	P-EC	739 €	541,3 €	19,1 €	6,9 €
	P-postEC				
008	P-preEC	1.615 €	1.122,4 €	108,6 €	283,1 €
	P-EC	508 €	228,6 €	26,4 €	150,3 €
	P-postEC				

En los dos primeros pacientes, se puede ver que no se produce una disminución tal y como planteábamos; esto estaría relacionado con la participación de dichos pacientes en EC en los que se evaluaba la eficacia y seguridad de ataluren. En los estudios, se comprobó la ineficacia de esta molécula tal y como publicó el promotor<sup>86</sup>.

Los pacientes del 03 al 08 en cambio participaron en los EC con las nuevas terapias triples y cuádruples con potenciadores de la proteína CFTR que hasta la fecha han mostrado eficacia clínica. En los pacientes 7 y 8 no pudimos hacer la extracción de los datos anuales posteriores puesto que en el momento de la consulta no se había cumplido el periodo temporal establecido.

En los pacientes del 03 al 06, se puede apreciar una disminución del consumo de medicación en todos los grupos terapéuticos que se mantiene en el año siguiente a la finalización del estudio (a excepción del paciente 5). Esto se debe a que dichos pacientes pasaron a otros EC activos o

## Resultados

entraron en el programa de uso compasivo donde el promotor siguió proporcionando la medicación de EC.

### 4.1.2.2. Impacto de la continuidad de los tratamientos en el centro hospitalario una vez finalizado el EC

En este apartado se procederá a analizar las tres áreas cuya medicación puede tener un impacto en nuestro centro una vez finalizado el periodo de tratamiento del estudio tal y como se aprecia en la figura 13: reumatología y digestivo con terapias biológicas y onco-hematología con agentes antineoplásicos.

#### 4.1.2.2.1. EC con agentes biológicos: Reumatología y Digestivo

Los fármacos biológicos son actualmente el tratamiento estándar en los pacientes refractarios a terapia convencional en diversas enfermedades, entre ellas enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica.

La mayoría de los EC realizados en el servicio de reumatología (13 de 17) fueron con fármacos biológicos e incluyeron pacientes que podían ser candidatos a iniciar estas terapias (tabla nueva).

En 7 de estos EC, se incluyeron pacientes *naive* al tratamiento con biológicos; estos EC representaron un total de 34 pacientes y todos ellos continuaron con terapia biológica una vez acabado el EC. Cabe destacar que, de los 34 pacientes, un 41,18%, pasaron a participar en estudios de extensión, lo cual les permitió seguir recibiendo el tratamiento biológico a cargo del promotor por un periodo de entre 2 y 3 años de duración.

En 6 de los EC restantes, se incluían pacientes refractarios o con recaída al tratamiento con fármacos biológicos. Una vez finalizado el EC, estos pacientes siguieron con terapia biológica, en un caso, a través de un estudio de extensión y los otros 2 a través del consumo hospitalario como ya se estaba haciendo antes de iniciar el EC. Es decir, en estos casos, la participación de los pacientes supone el ahorro respecto a las terapias biológicas para el centro durante el periodo del estudio tratamiento, puesto que antes del inicio y tras la finalización el centro es el responsable del consumo de estos fármacos.

## Resultados

En el caso del servicio de digestivo, 2 de los 4 EC que se incluyeron en nuestro estudio eran con terapias biológicas. En ambos casos, los pacientes ya se encontraban con este tipo de tratamiento antes de iniciar el EC y una vez finalizados los periodos de tratamiento, continuaron con estas terapias.

En conjunto, de los 15 EC con fármacos biológicos, el 46,67% de los EC han sido la puerta de entrada al uso de estas terapias, representando el 73,91% de los pacientes.

*Tabla 9 Número de EC y de pacientes incluidos en los estudios en función del tratamiento previo con terapias biológicas*

Servicio	Número EC con terapia biológica	Número de pacientes incluidos	Número de EC en pacientes naïve	Número de pacientes naïve incluidos	Número de EC en pacientes no naïve	Número de pacientes no naïve incluidos
Reumatología	13	42	7	34	6	8
Digestivo	2	4	0	0	2	4
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>46</b>	<b>7</b>	<b>34</b>	<b>8</b>	<b>12</b>

### 4.1.2.2.2. EC con agentes antineoplásicos: Onco-hematología

En el caso de los pacientes onco-hematológicos, nos encontramos con fármacos que pueden probarse como nueva línea de tratamiento, y otros añadidos a las líneas existentes de tratamiento con el objetivo común de aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG).

En el primer caso, los estudios en nuevas líneas de tratamiento tras la progresión de las actuales han representado el 15% de los EC de nuestro estudio.

En el caso de los EC con fármacos añadidos a las líneas existentes de tratamiento, nos hemos encontrado con las nuevas terapias inmunológicas (atezolizumab, trastuzumab, ramucirumab...) o los nuevos anti VEGFr (tivozanib, talazoparib...) que han supuesto en torno al 85% de los EC.

En onco-hematología hay que tener en cuenta que los pacientes reclutados, suelen incluirse en EC tras progresar a varias líneas o debutar en fases avanzadas y la perspectiva de supervivencia es reducida o el riesgo de progresión es elevado. El 41,27% de los pacientes incluidos fallecieron,

## Resultados

El 34,92% pasaron a otras líneas de tratamiento tras la progresión y el 23,81% recibieron el alta. Esto implica que en estos servicios el hecho de participar de por sí en EC, no tenga repercusión en costes posteriores hacia el centro hospitalario puesto que las terapias utilizadas no implican una continuación una vez finalizado el EC.

### 4.1.3. Análisis de sensibilidad

La metodología de este estudio se basa en la cuantificación real de los procedimientos y medicación de los pacientes incluidos en los EC, es decir, el resultado de todas las visitas completadas hasta el fin de su participación en el EC, ya sea por retirada voluntaria del consentimiento, progresión, fallecimiento o fin del estudio.

Sin embargo, la metodología del cálculo de costes evitados del resto de estudios publicados se basa en la extrapolación de los costes de un número de ciclos de tratamiento determinados a todos los pacientes incluidos en base al periodo de tratamiento completo descrito en el protocolo. Es decir, no se tiene en cuenta la posibilidad de que los pacientes no cumplan todo el calendario completo del EC.

Para poder comparar la metodología planteada en nuestro estudio con la del resto de publicaciones, se realizó el cálculo en base a la metodología de dichos estudios. Por tanto, para todos los pacientes incluidos, se calculó el coste tanto en procedimientos como en medicación realizados si se hubiera completado todo el calendario definido por los protocolos de los EC incluidos.

En la tabla 10, se muestra por servicios el exceso de costes generado por los procedimientos de los pacientes incluidos. Los cálculos se basan en las visitas reales completadas, frente al exceso de coste que se hubiera generado si el cálculo se hubiera hecho a partir del número de pacientes aleatorizados y suponiendo que se completaban todas las visitas del estudio. Si se realiza una estimación en lugar de valorar las visitas reales completadas, se obtiene que los procedimientos reales completados (267.528,09€) estarían en torno al 36,30% por debajo respecto a los procedimientos estimados (420.050,65€). Estas diferencias varían en función de los servicios, por ejemplo, en el servicio de COT la diferencia estaría en torno al 4% y otros servicios que superarían el 40% como serían digestivo, Hematología, Nefrología u Oncología.

## Resultados

Tabla 10 Comparación exceso de costes según procedimientos teóricos frente a los procedimientos reales

Tipo promotor	Código estudio	Nº Pacientes en EC	Exceso COSTE PROCEDIMIENTOS Metodología estudio <sup>a</sup>	Exceso COSTE PROCEDIMIENTOS Análisis de sensibilidad <sup>b</sup>
COT				
Comercial	2015056	14	1.429,2 €	1.693,7 €
Comercial	2017128	18	752,1 €	547,9 €
Comercial	2017131	5	4.611,3 €	4.811,3 €
Total		<b>37</b>	<b>6.792,6 €</b>	<b>7.052,9 €</b>
DIGESTIVO				
No comercial	2014071	5	3.085,4 €	3.821,4 €
Comercial	2015083	2	2.716,9 €	5.195,0 €
Comercial	2016104	2	0,0 €	6.506,5 €
Comercial	2016119	4	4.767,3 €	5.328,6 €
Total		<b>13</b>	<b>10.569,6 €</b>	<b>20.851,5 €</b>
ENDOCRINOLOGÍA				
Comercial	2014051	3	1.927,0 €	3.374,2 €
Comercial	2014055	18	12.105,8 €	14.070,8 €
Comercial	2015054	5	2.079,3 €	2.079,3 €
Comercial	2015055	4	1.588,0 €	1.588,0 €
Comercial	2015060	5	4.788,2 €	6.802,3 €
Comercial	2016008	2	4.207,0 €	5.324,5 €
Comercial	2017112	3	4.342,5 €	5.805,3 €
Comercial	2017118	9	22.445,6 €	21.325,6 €
Comercial	2018109	1	1.287,9 €	1.531,6 €
Total		<b>50</b>	<b>54.771,2 €</b>	<b>61.901,4 €</b>
HEMATOLOGÍA				
Comercial	2014001	3	9.416,6 €	21.396,1 €
Comercial	2014027	2	2.000,6 €	2.793,8 €
Comercial	2016114	3	0,0 €	265,7 €
Total		<b>8</b>	<b>11.417,3 €</b>	<b>24.455,6 €</b>
NEFROLOGÍA				
Comercial	2015061	9	2.042,0 €	34.152,8 €
Comercial	2017148	7	0,0 €	0,0 €
Total		<b>16</b>	<b>2.042,0 €</b>	<b>34.152,8 €</b>
ONCOLOGÍA				
Comercial	2014005	2	0,0 €	3.485,8 €
Comercial	2014008	4	1.206,2 €	3.227,8 €
Comercial	2014021	1	0,0 €	892,7 €
Comercial	2014028	3	0,0 €	17.451,8 €
Comercial	2014044	9	1.929,6 €	2.260,8 €
Comercial	2014063	9	43,7 €	2.910,0 €
No comercial	2015002	4	29.830,3 €	22.756,4 €
Comercial	2015012	6	13.547,9 €	6.560,2 €
Comercial	2015013	12	4.057,9 €	7.228,1 €
Comercial	2015038	2	6.171,2 €	3.841,6 €
Comercial	2015043	8	9.658,0 €	34.418,6 €
Comercial	2015072	5	2.853,8 €	7.372,6 €
Comercial	2015080	2	1.122,8 €	1.419,3 €
Comercial	2015082	5	2.851,8 €	11.780,0 €
Comercial	2016106	3	1.060,4 €	4.292,0 €
Comercial	2016109	1	0,0 €	505,8 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Nº Pacientes en EC	Exceso COSTE PROCEDIMIENTOS Metodología estudio <sup>a</sup>	Exceso COSTE PROCEDIMIENTOS Análisis de sensibilidad <sup>b</sup>
Total		<b>76</b>	<b>74.333,6 €</b>	<b>130.403,0 €</b>
PEDIATRÍA				
Comercial	2014036	3	228,6 €	0,0 €
Comercial	2015033	3	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016110	4	4.400,8 €	4.078,8 €
Comercial	2016146	4	0,0 €	0,0 €
Comercial	2018007	2	1.136,0 €	1.019,2 €
Total		<b>16</b>	<b>5.765,4 €</b>	<b>5.098,1 €</b>
REUMATOLOGÍA				
Comercial	2014070	1	0,0 €	2.542,9 €
Comercial	2015014	1	1.242,3 €	1.390,5 €
Comercial	2015026	5	11.648,6 €	14.749,1 €
Comercial	2015030	3	5.005,5 €	7.868,3 €
Comercial	2015034	1	0,0 €	374,4 €
Comercial	2015047	2	2.417,1 €	3.286,7 €
Comercial	2015066	7	5.199,5 €	7.578,7 €
Comercial	2015067	19	20.373,8 €	21.570,0 €
Comercial	2016101	1	1.477,3 €	1.393,4 €
Comercial	2016113	22	4.913,4 €	23.985,7 €
Comercial	2016126	4	4.056,7 €	5.380,8 €
Comercial	2016140	7	4.778,8 €	12.932,7 €
Comercial	2016141	6	6.574,5 €	9.376,0 €
Comercial	2016147	3	3.289,5 €	3.891,0 €
Comercial	2017002	1	1.680,7 €	1.729,5 €
Comercial	2017113	2	4.691,9 €	7.737,3 €
Comercial	2018027	10	5.753,3 €	6.625,9 €
Total		<b>95</b>	<b>83.102,7 €</b>	<b>132.412,8 €</b>
SALUD MENTAL				
Comercial	2016004	1	355,0 €	1.098,7 €
Comercial	2016102	5	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016143	1	2.171,3 €	2.623,8 €
Total		<b>7</b>	<b>2.526,3 €</b>	<b>3.722,5 €</b>
		<b>318</b>	<b>267.528,1 €</b>	<b>420.050,7 €</b>

<sup>a</sup>Exceso costes procedimientos metodología de estudio: corresponde al exceso generado por todos los pacientes incluidos como consecuencia de la actividad extra por la participación en los EC calculado según la metodología de estudio.

<sup>b</sup>Exceso costes procedimientos análisis sensibilidad: corresponde al exceso generado por todos los pacientes incluidos como consecuencia de la actividad extra por la participación en los EC calculado según el análisis de sensibilidad.

En la tabla 11, se muestran los costes de medicación teóricos evitados (en caso de que los pacientes hubieran cumplido todo el estudio) y los costes reales evitados. Nuevamente se observa que tanto a nivel hospitalario como en atención primaria los costes evitados calculados en base a una metodología del cálculo del cumplimiento completo del protocolo frente a las visitas reales realizadas son superiores. La diferencia no es tan grande si nos centramos en los

## Resultados

costes evitados en atención primaria (83.661,06€ costes evitados teóricos vs 75.234,44€ costes evitados reales), con únicamente un 10 %; pero si en cuanto a la medicación hospitalaria con un 40% de diferencia (862.998,58€ costes evitados teóricos vs 517.791,64€ costes evitados reales). Igual que en el caso anterior, las menores diferencias se encuentran en los servicios de Endocrinología, Salud Mental y COT y las mayores diferencias las obtendríamos de servicios como Digestivo con un 75,73% (147.680,76€ vs 35.827,82€), Oncología con un 46,54% (242.219,41€ vs 129.487,41€) o Reumatología con un 29,20% (413.026,00€ vs 292.404,00€).

Tabla 11 Comparación costes evitados teóricos en medicación frente a los costes evitados reales

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar	Nº Pacientes en EC	Ahorro real medicación hospitalaria Metodología de estudio <sup>a</sup>	Ahorro real medicación atención primaria Metodología de estudio <sup>b</sup>	Ahorro teórico medicación hospitalaria Análisis de sensibilidad <sup>c</sup>	Ahorro teórico medicación atención primaria Análisis de sensibilidad <sup>d</sup>
<b>COT</b>							
Comercial	2015056	0,00 €	14	0,0 €	0,0 €	0,00 €	0,0 €
Comercial	2017128	135,24 €	18	0,0 €	2.434,3 €	0,00 €	2.434,3 €
Comercial	2017131	135,24 €	5	0,0 €	676,2 €	0,00 €	676,2 €
			<b>37</b>	<b>0,0 €</b>	<b>2.737,2 €</b>	<b>0,00 €</b>	<b>3.110,5 €</b>
<b>DIGESTIVO</b>							
No comercial	2014071	0,00 €	5	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015083	18.259,74 €	2	28.404,0 €	0,0 €	36.519,5 €	0,0 €
Comercial	2016104	54.779,22 €	2	6.086,6 €	0,0 €	109.558,4 €	0,0 €
Comercial	2016119	400,71 €	4	1.337,2 €	0,0 €	1.602,8 €	0,0 €
			<b>13</b>	<b>35.827,8 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>147.680,8 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>ENDOCRINOLOGIA</b>							
Comercial	2014051	930,75 €	3	0,0 €	2.792,3 €	0,0 €	2.792,3 €
Comercial	2014055	0,00 €	18	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015054	562,10 €	5	0,0 €	2.810,5 €	0,0 €	2.810,5 €
Comercial	2015055	562,10 €	4	0,0 €	2.248,4 €	0,0 €	2.248,4 €
Comercial	2015060	287,28 €	5	0,0 €	957,6 €	0,0 €	1.436,4 €
Comercial	2016008	1.729,19 €	2	0,0 €	2.591, €	0,0 €	3.458,4 €
Comercial	2017112	1.184,42 €	3	0,0 €	3.245,0 €	0,0 €	3.553,3 €
Comercial	2017118	636,02 €	9	0,0 €	5.724,2 €	0,0 €	5.724,2 €
Comercial	2018109	29,20 €	1	0,0 €	29,2 €	0,0 €	29,2 €
			<b>50</b>	<b>0,0 €</b>	<b>20.398,5 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>22.052,6 €</b>
<b>HEMATOLOGIA</b>							
Comercial	2014001	6.323,41 €	3	18.970,2 €	0,0 €	18.970,2 €	0,0 €
Comercial	2014027	6.323,41 €	2	12.646,8 €	0,0 €	12.646,8 €	0,0 €
Comercial	2016114	9.485,12 €	3	28.455,4 €	0,0 €	28.455,4 €	0,0 €
			<b>8</b>	<b>60.072,4 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>60.072,4 €</b>	<b>0,0 €</b>

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar	Nº Pacientes en EC	Ahorro real medicación hospitalaria Metodología de estudio <sup>a</sup>	Ahorro real medicación atención primaria Metodología de estudio <sup>b</sup>	Ahorro teórico medicación hospitalaria Análisis de sensibilidad <sup>c</sup>	Ahorro teórico medicación atención primaria Análisis de sensibilidad <sup>d</sup>
<b>NEFROLOGIA</b>							
Comercial	2015061	0,00 €	9	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2017148	0,00 €	7	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
			<b>16</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>ONCOLOGIA</b>							
Comercial	2014005	9.365,16 €	2	20.737,1 €	0,0 €	18.730,3 €	0,0 €
Comercial	2014008	110,44 €	4	441,8 €	0,0 €	441,8 €	0,0 €
Comercial	2014021	119.596,34 €	1	85.936,3 €	0,0 €	119.596,3 €	0,0 €
Comercial	2014028	0,00 €	3	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2014044	76,7 €	9	0,0 €	559,0 €	0,0 €	690,5 €
Comercial	2014063	304,2 €	9	1.099,6 €	0,0 €	2.737,4 €	0,0 €
No comercial	2015002	911,1 €	4	3.787,2 €	0,0 €	3.644,5 €	0,0 €
Comercial	2015012	1.004,8 €	6	0,0 €	0,0 €	6.028,6 €	0,0 €
Comercial	2015013	3.156,0 €	12	0,0 €	25.728,2 €	0,0 €	37.872,0 €
Comercial	2015038	2.105,1 €	2	3.886,0 €	0,0 €	4.210,2 €	0,0 €
Comercial	2015043	2.544,7 €	8	7.494,2 €	0,0 €	20.357,8 €	0,0 €
Comercial	2015072	0,0 €	5	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015080	259,2 €	2	547,2 €	0,0 €	518,4 €	0,0 €
Comercial	2015082	678,7 €	5	1.816,7 €	0,0 €	3.393,6 €	0, €
Comercial	2016106	20.853,5 €	3	3.741,4 €	0,0 €	62.560,6 €	0,0 €
Comercial	2016109	0,0 €	1	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
			<b>76</b>	<b>129.487,4 €</b>	<b>26.287,1 €</b>	<b>242.219,4 €</b>	<b>38.562,5 €</b>
<b>PEDIATRIA</b>							
Comercial	2014036	0,0 €	3	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2015033	0,0 €	3	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016110	0,0 €	4	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2016146	0,0 €	4	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2018007	0,0 €	2	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
			<b>16</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>0,0 €</b>
<b>REUMATOLOGIA</b>							
Comercial	2014070	27.885,0 €	1	3.575,0 €	0,0 €	27.885,0 €	0,0 €
Comercial	2015014	8.580,0 €	1	4.290,0 €	0,0 €	8.580,0 €	0,0 €
Comercial	2015026	18.590,0 €	5	73.736,0 €	0,0 €	92.950,0 €	0,0 €
Comercial	2015030	7.865,0 €	3	17.848,0 €	0,0 €	23.595,0 €	0,0 €
Comercial	2015034	8.580,0 €	1	715,0 €	0,0 €	8.580,0 €	0,0 €
Comercial	2015047	8.580,0 €	2	15.559,0 €	0,0 €	17.160,0 €	0,0 €
Comercial	2015066	8.580,0 €	7	43.525,0 €	0,0 €	60.060,0 €	0,0 €
Comercial	2015067	0,0 €	19	0,0 €	0,0 €	0, €	0,0 €
Comercial	2016101	8.580,0 €	1	7.601,0 €	0,0 €	8.580,0 €	0,0 €
Comercial	2016113	176,5 €	22	0,0 €	3.282,9 €	0,0 €	3.883,0 €

## Resultados

Tipo promotor	Código estudio	Coste estándar	Nº Pacientes en EC	Ahorro real medicación hospitalaria Metodología de estudio <sup>a</sup>	Ahorro real medicación atención primaria Metodología de estudio <sup>b</sup>	Ahorro teórico medicación hospitalaria Análisis de sensibilidad <sup>c</sup>	Ahorro teórico medicación atención primaria Análisis de sensibilidad <sup>d</sup>
Comercial	2016126	8.580,0 €	4	20.600,0 €	0,0 €	34.320,0 €	0,0 €
Comercial	2016140	8.472,0 €	7	44.794,0 €	0,0 €	59.304,0 €	0,0 €
Comercial	2016141	8.472,0 €	6	39.026,0 €	0,0 €	50.832,0 €	0,0 €
Comercial	2016147	4.236,0 €	3	12.708,0 €	0,0 €	12.708,0 €	0,0 €
Comercial	2017002	8.472,0 €	1	8.427,0 €	0,0 €	8.472,0 €	0,0 €
Comercial	2017113	0,0 €	2	0,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €
Comercial	2018027	0,0 €	10	0,0 €	0, €	0,0 €	0,0 €
			<b>95</b>	<b>292.404,0 €</b>	<b>3.282,9 €</b>	<b>413.026,0 €</b>	<b>3.883,0 €</b>
<b>SALUD MENTAL</b>							
Comercial	2016004	7,5 €	1	0,0 €	2,5 €	0,0 €	7,5 €
Comercial	2016102	3.163,0 €	5	0,0 €	22.295,9 €	0,0 €	15.814,8 €
Comercial	2016143	230,2 €	1	0,0 €	230,2 €	0,0 €	230,2 €
			<b>7</b>	<b>0,0 €</b>	<b>22.528,7 €</b>	<b>0,0 €</b>	<b>16.052,5 €</b>
				<b>COSTE REAL EVITADO</b>		<b>COSTE TEÓRICO EVITADO</b>	
				<b>HOSPITAL</b>	<b>ATENCIÓN PRIMARIA</b>	<b>HOSPITAL</b>	<b>ATENCIÓN PRIMARIA</b>
			<b>318</b>	<b>517.791,6 €</b>	<b>75.234,4 €</b>	<b>862.998,6 €</b>	<b>83.661,1 €</b>

<sup>a</sup>Ahorro real medicación hospitalaria según metodología de estudio: corresponde a la suma de los costes reales evitados a nivel hospitalario por el total de los pacientes incluidos según metodología de este estudio.

<sup>b</sup>Ahorro real medicación atención primaria según metodología de estudio: corresponde a la suma de los costes reales evitados en atención primaria a través de prescripción en receta por el total de los pacientes incluidos según metodología de este estudio.

<sup>c</sup>Ahorro real medicación hospitalaria según análisis de sensibilidad: corresponde a la suma de los costes reales evitados a nivel hospitalario por el total de los pacientes incluidos según el análisis de sensibilidad definido.

<sup>d</sup>Ahorro real medicación atención primaria según metodología de estudio: corresponde a la suma de los costes reales evitados en atención primaria a través de prescripción en receta por el total de los pacientes incluidos el análisis de sensibilidad definido.

## Resultados

### **4.2. Resultados referentes a la participación en EC en el SF**

De los 340 EC seleccionados inicialmente, sólo estuvieron activos durante el periodo en que se llevó a cabo este estudio 257, excluyéndose 83 EC por los siguientes motivos:

- 42 EC pendientes de aprobación
- 41 EC finalizados sin ningún tipo de actividad en el SF

#### **4.2.2. Ensayos Clínicos activos durante el periodo de estudio**

De los 257 EC activos durante el periodo 2014 - 2019, sólo se incluyeron en el análisis de los resultados del impacto en el SF los 134 EC que se encontraban finalizados a 31 de diciembre de 2019.

A continuación, se describen las características de los 257 estudios que estuvieron activos durante el periodo, independientemente de su finalización.

Aproximadamente el 50% de los EC se realizaron por parte de los servicios de oncología y reumatología y el 86% de los todos los estudios fueron promovidos por la industria farmacéutica. Los servicios que tuvieron más porcentaje de EC de promotor no comercial fueron hematología, oncología y digestivo. Cabe destacar que hubo algunos servicios con un solo estudio y que éste fue de promotor no comercial como cirugía digestiva, oftalmología, otorrinolaringología, enfermedades infecciosas y neurología.

## Resultados

Tabla 12 Clasificación de los EC incluidos en la revisión de los criterios de inclusión en función del Servicio, Patología y promotor

Servicios/Patología estudio	Promotor comercial	% Promotor comercial	Promotor no comercial	% Promotor no comercial	Total	% EC Servicio respecto total EC
<b>Anestesiología y reanimación</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0,78</b>
Dolor post-quirúrgico	1		0		1	
Fibromialgia	1		0		1	
<b>Cardiología</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>2,72</b>
Accidente cardiovascular	1		0		1	
Fibrilación auricular	2		0		2	
Insuficiencia cardiaca crónica	1		0		1	
Riesgo cardiovascular	1		0		1	
Síndrome coronario agudo	2		0		2	
<b>Centro críticos</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0,78</b>
Sepsis	1		0		1	
Síndrome dificultad respiratoria	1		0		1	
<b>Cirugía General y digestiva</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Íleo paralítico	0		1		1	
<b>Cirugía vascular</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Enfermedad arterial periférica sintomática	1		0		1	
<b>Cirugía ortopédica y traumatología</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1,17</b>
Artroplastia rodilla	2		0		2	
Trombo embolismo venoso profundo	1		0		1	
<b>Dermatología</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>1,95</b>
Hidradenitis supurativa	1		0		1	
Psoriasis	4		0		4	
<b>Digestivo</b>	<b>19</b>	<b>90,48</b>	<b>2</b>	<b>9,52</b>	<b>21</b>	<b>8,17</b>
Cirrosis	0		1		1	
Colitis ulcerosa	5		1		6	
Enfermedad de Crohn	11				11	
Enfermedad Wilson	1				1	
Fístulas perianales	1				1	
Hepatitis C	1				1	
<b>Endocrinología y Nutrición</b>	<b>15</b>	<b>88,24</b>	<b>2</b>	<b>11,76</b>	<b>17</b>	<b>6,61</b>
Diabetes mellitus	4		0		4	
Diabetes mellitus I	2		0		2	
Diabetes mellitus II	6		0		6	
Obesidad	1		0		1	
Síndrome Prader Willi	2		2		4	
<b>Enfermedades infecciosas</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Bacteriemia S. aureus	0		1		1	
<b>Hematología</b>	<b>7</b>	<b>70,00</b>	<b>3</b>	<b>30,00</b>	<b>10</b>	<b>3,89</b>
Anemia	1		0		1	
Leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas	1		1		2	
Linfoma difuso de células B	1		0		1	
Linfoma folicular	2		0		2	
Linfoma de Hodgkin	1		0		1	
Mieloma múltiple	1		2		3	
<b>Medicina interna</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0,78</b>
Lupus eritematoso sistémico	1		0		1	
Trombo embolismo venoso profundo	1		0		1	
<b>Medicina pediátrica</b>	<b>15</b>	<b>93,75</b>	<b>1</b>	<b>6,25</b>	<b>16</b>	<b>6,23</b>
Alergia	1				1	
Déficit hormona crecimiento	1				1	
Diabetes mellitus II	1				1	

## Resultados

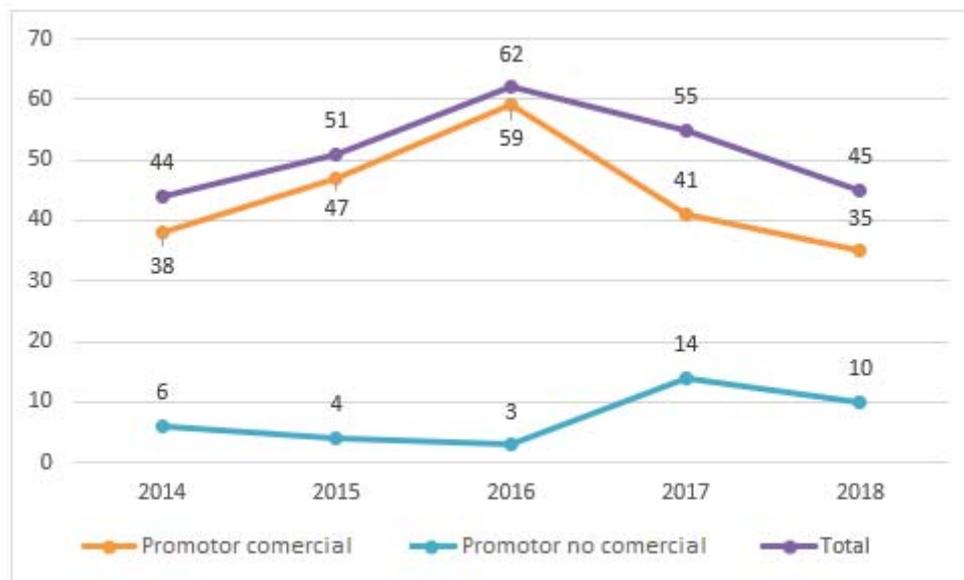
Servicios/Patología estudio	Promotor comercial	% Promotor comercial	Promotor no comercial	% Promotor no comercial	Total	% EC Servicio respecto total EC
Fibrosis quística	8		1		9	
Hipercolesterolemia familiar heterocigótica	1				1	
Rinoconjuntivitis	1				1	
Virus respiratorio sincital	2				2	
<b>Nefrología</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1,17</b>
Anemia por nefropatía crónica	1		0		1	
Calcificación cardiovascular	1		0		1	
Diabetes mellitus	1		0		1	
<b>Neumología</b>	<b>17</b>	<b>94,44</b>	<b>1</b>	<b>5,56</b>	<b>18</b>	<b>7,00</b>
Asma	8		1		9	
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	6				6	
Fibrosis pulmonar	2				2	
Tos crónica	1				1	
<b>Neurología</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Ictus recurrente	0		1		1	
<b>Oftalmología</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Edema macular pseudofaquico			1		1	
<b>Oncología</b>	<b>72</b>	<b>80,00</b>	<b>18</b>	<b>20,00</b>	<b>90</b>	<b>35,02</b>
Cáncer de cavidad oral	1				1	
Cáncer cervical	1				1	
Cáncer colo-rectal	3		5		8	
Cáncer gástrico	5				5	
Cáncer hepático	1				1	
Cáncer de mama	14				14	
Cáncer de ovario	3		2		5	
Cáncer de páncreas	2		1		3	
Cáncer de próstata	12		4		16	
Cáncer de pulmón	10		1		11	
Cáncer de recto			1		1	
Cáncer renal	6				6	
Cáncer urotelial	7		2		9	
Cáncer de vejiga	2				2	
Colangiocarcinoma	1				1	
Mesotelioma	1		1		2	
Tromboembolismo venoso profundo	1		1		2	
Tumores solidos	2				2	
<b>Otorrinolaringología</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>0,39</b>
Anestesia en cirugía endoscópica	0		1		1	
<b>Reumatología</b>	<b>39</b>	<b>92,86</b>	<b>3</b>	<b>7,14</b>	<b>42</b>	<b>16,34</b>
Arteritis de células gigantes	2		0		2	
Artritis	2		0		2	
Artritis psoriásica	9		1		10	
Artritis reumatoide	10		1		11	
Osteoartritis de cadera	1		0		1	
Osteoartritis de rodilla	1		1		2	
Espondilitis anquilosante o espondilo artritis axial no radiológica	4		0		4	
Espondilo artritis axial	4		0		4	
Gonartrosis	1		0		1	
Lupus eritematoso sistémico	3		0		3	
Psoriasis	1		0		1	
Síndrome Sjögren	1		0		1	
<b>Salud mental</b>	<b>9</b>	<b>90,00</b>	<b>1</b>	<b>10,00</b>	<b>10</b>	<b>3,89</b>
Esquizofrenia	3		0		3	
Trastorno depresivo mayor	6		1		7	
<b>Urología</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1,17</b>

## Resultados

Servicios/Patología estudio	Promotor comercial	% Promotor comercial	Promotor no comercial	% Promotor no comercial	Total	% EC Servicio respecto total EC
Cáncer de próstata	2		0		2	
Hiperplasia benigna próstata	1		0		1	
<b>Total</b>	<b>221</b>	<b>85,99</b>	<b>36</b>	<b>14,01</b>	<b>257</b>	

En general, se aprecia un ligero descenso en el número total de EC iniciados durante el período 2014-2018 aunque los EC promovidos por promotores no comerciales han sufrido un ligero aumento a partir de 2016.

Figura 15 Distribución de EC por año de inicio en función del tipo de promotor



En relación al porcentaje que recibe el SF por participar en los EC, existe un predominio de la tipología del 5%, con un total del 54,9% de EC, tendencia que se mantiene durante los años que abarca este estudio; seguidamente encontraríamos los EC más complejos, catalogados con un 15%, y en último lugar con tan sólo un 3,9%, los EC cuyas memorias económicas son 0. Si bien es cierto que el hecho de tener un promotor no comercial no implica necesariamente que las memorias económicas sean siempre 0, sino que el SF llega a poder recibir algún tipo de retribución, la percepción económica que se recibe, no es comparable a la de los promotores comerciales.

## Resultados

Figura 16 Distribución de EC en función del porcentaje de facturación en el SF y el año de inicio

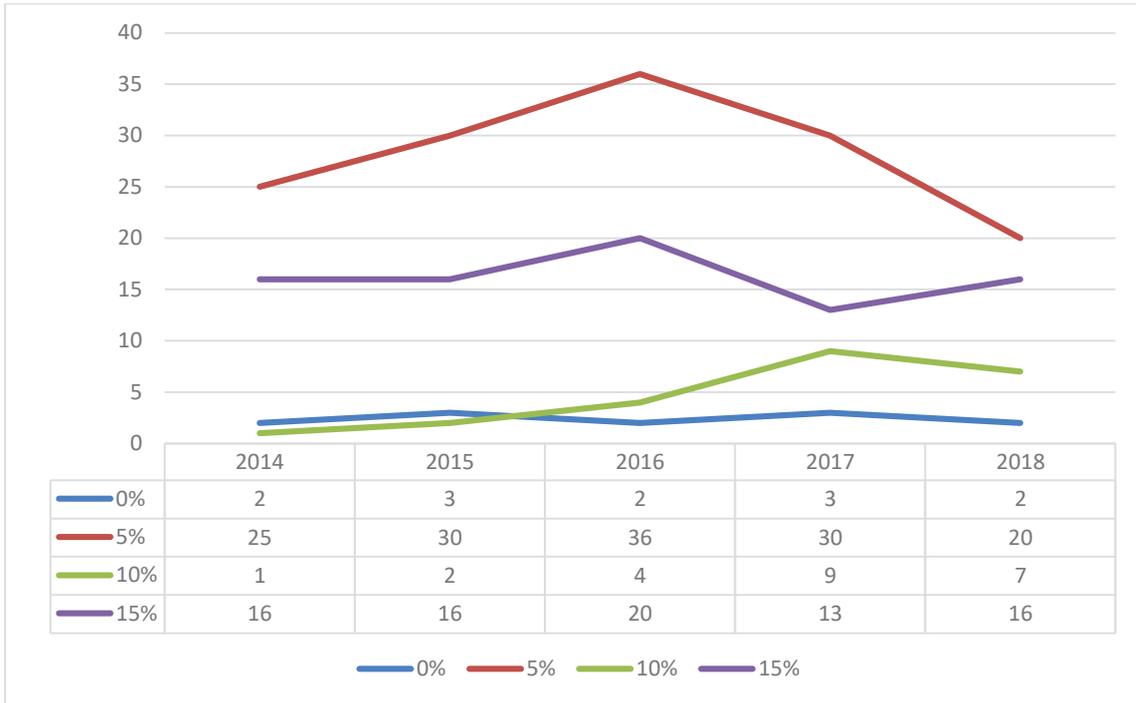
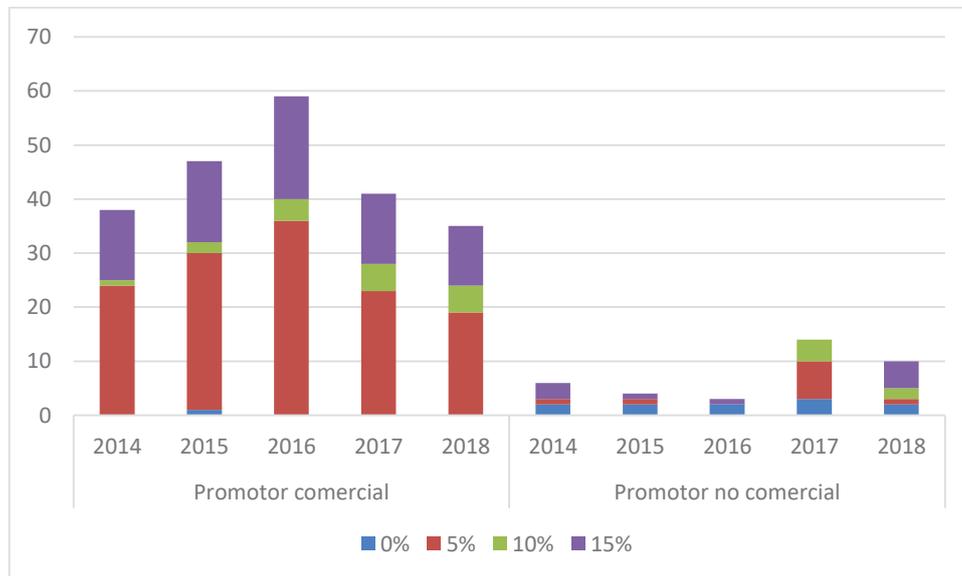


Figura 17 Distribución de EC en función del tipo de promotor de la investigación, porcentaje de facturación en el SF y el año de inicio



## Resultados

### 4.2.2. Ensayos Clínicos incluidos en el análisis

Un total de 134 EC que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión; es decir, iniciaron entre el 01 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018 y habían finalizado a 31 de diciembre de 2019 con actividad en el SF. En las figuras 18 y 19 se muestran respectivamente la distribución de los EC por Servicio que lleva a cabo la investigación y del porcentaje de facturación que recibe el SF de cada paciente incluido.

Figura 18 Distribución de los EC incluidos en función del Servicio que lleva a cabo la investigación

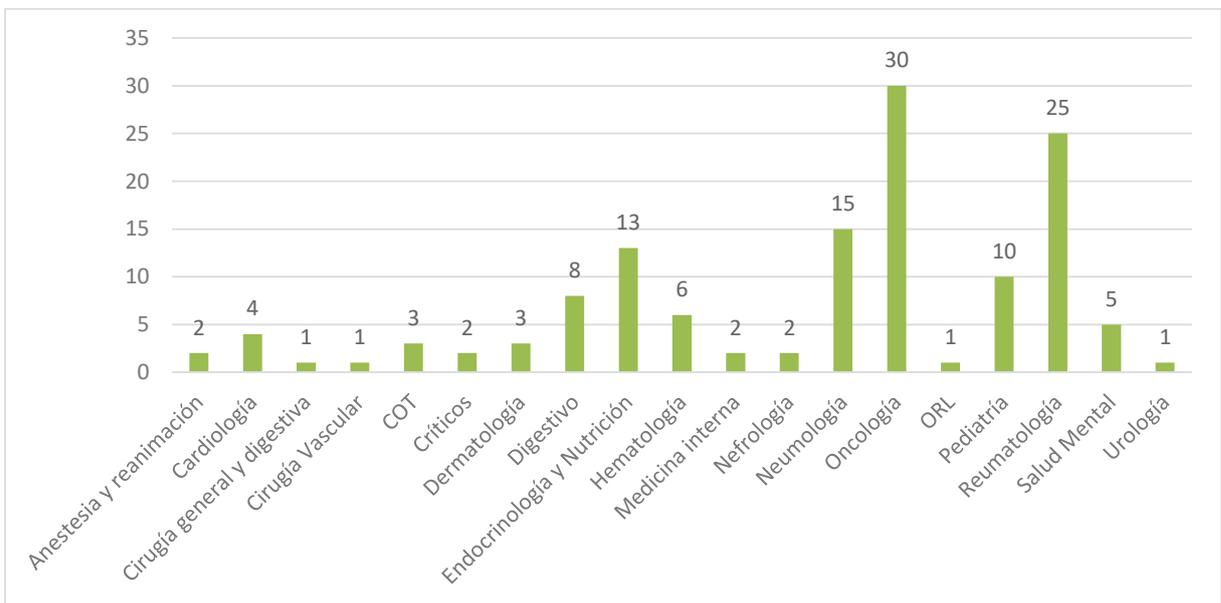
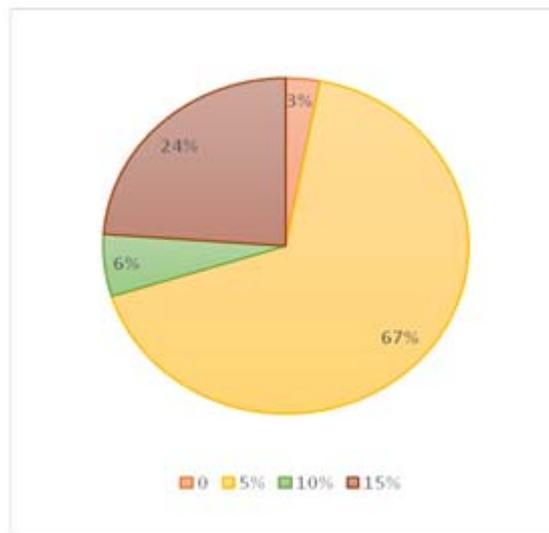


Figura 19 Distribución de los EC incluidos en función del porcentaje de facturación que recibe el SF por paciente incluido



## Resultados

Tal y como se define en la metodología de este trabajo, se procedió a crear un protocolo de asignación de costes para las actividades e infraestructuras del área de EC del SF. De dicho protocolo, se extrajo una cartera de servicios donde se relacionó cada una de las actividades con un coste estimado. Se definieron 3 grupos principales de costes, el primero, relacionado con la estructura del servicio y las instalaciones e independiente de la actividad propia del EC, el segundo relacionado con la logística y manipulación de la medicación, y el tercero, relativo a la monitorización de los EC por parte de los monitores y promotores.

La relación entre costes y actividades recién definidas se muestra en la tabla 13:

Tabla 13 Cartera de Servicios

<b>Instalaciones y mantenimiento:</b>	
• Infraestructuras:	385,00€/año
• Ubicación medicación nevera:	97,00€/año
• Ubicación medicación ambiente:	8,00€/taquilla/año
<b>Logística y manejo de medicación:</b>	
• Gestión envíos:	4,00€/envío
• CREDOS gestionadas:	1,50€/CREDO
• Dispensaciones:	3,50€/KIT dispensación
• Preparaciones:	8,50€/preparación
• Devoluciones pacientes:	1,00€/devolución
• Destrucción local:	27,00€/contenedor incineración
• Devolución promotor:	5,00€/devolución
<b>Actividades de monitorización:</b>	
• Visita inicio	60,60€ + 20,20€/hora de visita
• Visita monitorización	10,10€ + 20,20€/hora de visita por visita realizada
• Visita calidad/auditoría	10,10€ + 20,20€/hora de visita por visita realizada
• Visita cierre	10,10€ + 20,20€/hora de visita

Seguidamente se muestran los resultados de la aplicación de dicha cartera de servicios a los 134 EC incluidos. En la tabla 14 se muestra el resumen de la actividad general que ha comportado el total de los EC incluidos, en concreto de los 19 servicios participantes en el estudio, tanto si dichos EC habían incluido pacientes como si no.

## Resultados

Tabla 14 Resumen de la actividad generada por los EC evaluados y el coste comportado al SF

Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	39	29,10		
Nº EC requieren enmascaramiento	14	10,45		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	60	44,78	Coste instalaciones	
Nº EC con medicación nevera	76	56,72	Ubicación nevera	13.793,99 €
Nº EC con medicación ambiente	95	70,90	Ubicación ambiente	2.391,69 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	40	29,85		
Promedio días EC abierto		726,90	Infraestructuras	103.055,77 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	1.245	Nº kits recibidos	15.484	4.668,75 €
Nº envíos CREDO recibidos	92			138,00 €
Nº Dispensaciones	7.411			25.938,50 €
Nº Preparaciones	1.857			15.784,50 €
Nº devoluciones de pacientes	3.246			3.246,00 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	145	Nº kits retornados	4.442	705,00 €
Nº Destrucción local de medicación	94	Nº kits destruidos	4.020	1.296,00 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado (minutos)	Tiempo (horas)	
Visitas inicio	132	6.670	111,17	10.244,77 €
Visitas monitorización	586	69.755	662,58	19.302,78 €
Visitas calidad/auditoría	14	1.480	24,67	3.326,27 €
Visitas cierre	121	6.710	111,83	3.481,13 €
			Coste total	<b>207.372,95 €</b>
			Facturación total a promotor	<b>149.128,93 €</b>

El coste calculado por estudio por parte del SF fue de promedio de 1.547,56€ y la cantidad facturada al promotor fue de promedio de 1.112,90€. La media de días que los estudios estuvieron activos fue de 726,90 días.

Entre los 134 EC, se distinguieron 2 grupos de EC, aquellos en los que se reclutan pacientes y por tanto se genera toda la actividad de dispensación, preparación y devolución de medicación por parte de pacientes; y los EC en los que no se reclutaron pacientes y estas últimas actividades no se realizan.

Analizando por separado estos tipos de EC, aquellos con inclusión de pacientes, tuvieron un promedio de coste para el SF de 1.941,52€ y un se facturaron al promotor de media 1.662,79€ por estudio. La media de días que los estudios estuvieron activos fue de 831,30 días.

## Resultados

Por otro lado, los EC que no incluyeron pacientes, tuvieron un promedio de coste para el SF de 768,38€ y la cantidad facturada al promotor fue de media 25,35€. La media de días que los estudios estuvieron activos fue de 520,40 días.

En los apartados siguientes, se hace un análisis en detalle del impacto económico en el SF para los dos tipos de estudios.

### 4.2.3. Impacto económico de los EC con inclusión de pacientes en los costes del SF

La siguiente tabla describe la actividad llevada a cabo por todos los servicios que han incluido pacientes y se muestran los costes resultantes de los 3 grupos principales de manera agrupada: instalaciones, manejo de medicación y monitorización del EC; los costes totales y la facturación a promotor

En el Anexo 6, se muestra de manera individual para cada servicio todos los costes de cada una de las actividades: descripción del manejo de medicación; de la actividad relativa al manejo de medicación y a la actividad de monitorización del número de EC incluidos indicados en la parte superior donde se indica la relación de pacientes aleatorizados y el compromiso del IP.

Por último, al final de cada una de las tablas se detalla el coste generado por estos servicios para el SF y el importe recibido por parte del promotor.

Los EC realizados por los servicios de Endocrinología, Neumología y Oncología son los únicos que consiguen cubrir los costes generados a partir de la retribución recibida por el promotor. En los servicios de Anestesia, COT y Nefrología si bien no se llegan a cubrir, quedan muy cerca y en el resto quedan muy por debajo de poder hacerlo.

Los valores en rojo de la última columna muestran aquellos servicios donde el coste al SF supera a los ingresos recibidos a través del sistema actual de facturación. Por el contrario, en verde, se muestran los importes de aquellos servicios donde la facturación supera los costes del SF.

## Resultados

Tabla 15 Resumen de los costes generados por los EC con inclusión de pacientes por Servicios participantes

	Nº EC	Nº Pac aleatorizados	Coste instalaciones	Coste actividad medicación	Coste actividad monitorización	Coste total para el SF	Coste promedio Paciente	Facturación total a promotor	Facturación promedio Paciente	Diferencia entre costes al SF y facturación al promotor
Anestesiología y reanimación	1	4	555,9 €	82,0 €	260,9 €	898,8 €	224,7 €	887,4 €	221,9 €	11,4 €
Cardiología	4	33	3.645,3 €	1.236,3 €	1.212,0 €	6.093,6 €	184,7 €	3.604,7 €	109,2 €	2.488,9 €
Cirugía general y digestiva	1	4	1.380,2 €	64,8 €	101,0 €	1.546,0 €	386,5 €	0,0 €	0,0 €	1.546,0 €
Cirugía vascular	1	16	1.527,3 €	1.601,0 €	914,1 €	4.042,4 €	252,6 €	1.864,4 €	116,5 €	2.178,0 €
COT	3	37	2.002,9 €	817,3 €	690,2 €	3.510,3 €	94,9 €	3.846,0 €	103,9 €	-335,7 €
Críticos	2	?	2.370,9 €	1.062,3 €	925,8 €	4.358,9 €	-	1.641,4 €	-	2.717,5 €
Dermatología	3	10	2.848,4 €	567,3 €	965,9 €	4.381,5 €	438,2 €	2.181,1 €	218,1 €	2.200,4 €
Digestivo	4	13	3.577,8 €	564,5 €	999,9 €	5.142,2 €	395,6 €	1.658,2 €	127,6 €	3.484,0 €
Endocrinología y nutrición	10	50	9.664,0 €	4.755,5 €	3.140,2 €	17.547,12 €	351,2 €	20.902,1 €	418,0 €	-3.354,5 €
Medicina interna	1	1	787,3 €	72,3 €	202,0 €	1.061,6 €	1.061,6 €	53,4 €	53,4 €	1.008,2 €
Hematología	3	8	5.438,1 €	2487,8 €	2.087,4 €	10.013,3 €	1.251,7 €	6.663,3 €	82,9 €	3.350,0 €
Nefrología	2	16	1.723,5 €	7.823,0 €	994,9 €	10.541,3 €	658,8 €	10.454,8 €	653,4 €	86,5 €
Neumología	10	53	10.929,2 €	6.018,0 €	3.607,4 €	20.554,6 €	387,8 €	26.791,6 €	505,5 €	-6.237,0 €
Oncología	15	66	19.540,2 €	8.003,5 €	5.895,0 €	33.438,7 €	506,6 €	34.353,7 €	520,5 €	-915,0 €
Pediatría	8	33	6.969,9 €	6.475,0 €	2.311,2 €	15.756,1 €	477,5 €	5.844,7 €	177,1 €	9.911,4 €
Reumatología	17	95	16.086,4 €	7.109,0 €	5.709,9 €	28.905,2 €	304,3 €	25.253,9 €	265,8 €	3.651,3 €
Salud mental	3	7	2.073,2 €	750,8 €	722,2 €	3.546,1 €	506,6 €	1.619,5 €	231,4 €	1.926,6 €
Urología	1	9	809,0 €	134,3 €	505,0 €	1.448,3 €	160,9 €	368,2 €	40,9 €	1.080,1 €
<b>Total</b>	<b>89</b>	<b>455</b>	<b>91.929,5 €</b>	<b>49.624,7 €</b>	<b>31.245,0 €</b>	<b>172.786,0 €</b>	<b>7.644,2 €</b>	<b>147.988,4 €</b>	<b>3.846,1 €</b>	<b>24.797,6 €</b>

## Resultados

Las tablas 16 y 17 muestran, según los diferentes porcentajes de facturación que recibe el SF y el tipo de promotor, los siguientes resultados:

- Importe medio que recibiría el SF por paciente incluido según lo acordado en las memorias económicas que se establecieron en el contrato entre el promotor y el centro.
- Importe medio facturado finalmente al promotor una vez finalizado el EC.
- Coste medio para el SF por paciente en base a los costes establecidos en el protocolo de asignación de costes.
- Importe total que ha facturado el SF por la actividad realizadas en los EC.
- Coste total para el SF de los EC.
- Diferencia entre el coste para SF y el importe real facturado al promotor.

*Tabla 16 Comparación entre los importes medios por paciente según memorias económicas, importes facturados a promotor y costes para el SF*

	Importe medio calculado en base a las memorias económicas			Importe medio por paciente facturado al promotor			Coste medio por paciente para el SF		
	5%	10%	15%	5%	10%	15%	5%	10%	15%
<b>Importe medio por paciente</b>	313,33 €	715,53 €	1.081,87 €	268,11 €	592,46 €	741,68 €	565,02 €	282,40 €	851,52 €
<b>Importe medio Promotor comercial</b>	323,39 €	808,25 €	1.081,87 €	275,63 €	592,46 €	741,68 €	567,99 €	282,40 €	851,52 €
<b>Importe medio Promotor no comercial</b>	97,15 €	58,70 €	-	42,61 €	-	-	475,82 €	-	-

*Tabla 17 Comparación entre los importes totales facturados y los costes del SF*

	Importe total facturado			Coste total para el SF			Diferencia entre coste e importe facturado al promotor		
	5%	10%	15%	5%	10%	15%	5%	10%	15%
<b>Importe total</b>	66.700,41 €	15.080,00 €	65.476,61 €	115.190,02 €	7.806,30 €	46.160,92 €	<b>48.489,61 €</b>	<b>7.273,70 €</b>	<b>19.315,69 €</b>
<b>Importe Promotor comercial</b>	66.291,32 €	15.080,00 €	65.746,61 €	111.170,72 €	7.806,30 €	46.160,92 €	<b>44.879,40 €</b>	<b>7.273,70 €</b>	<b>19.585,69 €</b>
<b>Importe Promotor no comercial</b>	409,09 €	-	-	4.019,30 €	-	-	<b>3.610,21 €</b>	-	-

## Resultados

En esta tabla no se incluyen los datos de los 2 EC finalizados con pacientes y memoria económica 0 que ha representado para el SF un coste de 3.638,39€ y un importe facturado al promotor de 146,25€.

### 4.2.4. Impacto económico de los EC sin inclusión de pacientes

A continuación, se describe la actividad y los costes generados por los EC llevados a cabo en el SF que finalizan sin inclusión de pacientes y que comportan que el promotor en la mayoría de los casos no asuma coste alguno por la actividad llevada a cabo. En total contamos con 45 EC que generaron algún tipo de actividad en el SF pero que finalmente no incluyeron ningún paciente.

En la siguiente tabla, se muestra para cada servicio el número y porcentaje de EC sin inclusión de pacientes y el número total de pacientes aleatorizados respecto al compromiso del investigador establecido en el contrato y su porcentaje.

*Tabla 18 Descripción de la relación entre el número de EC finalizados sin pacientes y el total en valor absoluto; y el número de pacientes aleatorizados respecto al compromiso del IP en valor absoluto y porcentaje*

Servicio	Nº EC sin Pac ; Nº EC totales	% EC finalizados sin Pac	Nº Pac aleatorizados; Compromiso IP	% compromiso IP cumplido
Anestesiología	1;2	50,0%	4;10	40,0%
Cardiología	0;4	0,0%	33;48	68,8%
Cirugía general y digestiva	0;1	0,0%	4;?	?
Cirugía Ortopédica y Traumatología	0;3	0,0%	37;45	82,2%
Cirugía Vascul ar	0;1	0,0%	16;40	40,0%
Dermatología	0;3	0,0%	10;17	58,8%
Digestivo	4;8	50,0%	13;45	28,9%
Endocrinología	3;13	23,1%	50;87	57,5%
Hematología	3;6	50,0%	8;21	38,1%
Medicina interna	1;2	50,0%	1;7	14,3%
Medicina Pediátrica	2;10	20,0%	33;45	73,3%
Nefrología	0;2	0,0%	16;15	106,7%
Neumología	5;15	33,4%	53;93	57,0%
Oncología	15;30	50,0%	66;167	39,5%
Otorrinolaringología	1;1	100,0%	0;94	0
Reumatología	8;25	32,0%	95;151	62,9%
Salud mental	2;5	40,0%	7;19	36,8%
Urología	0;1	0,0%	9;9	100,0%
<b>Total</b>	<b>45;132</b>	<b>34,1%</b>	<b>455;989</b>	<b>46,0%</b>

## Resultados

El Servicio de Críticos (2 EC contemplados en el estudio) no se ha incluido en esta tabla porque no hay datos de inclusión de pacientes en el SF. La dispensación se hace por bloque al coordinador debido a las características del paciente, patología y pauta de administración.

Seguidamente se detalla en la tabla 19 la actividad generada de manera global por los 45 EC sin inclusión de pacientes y los costes para el SF asociados a ésta.

Tabla 19 Descripción de la actividad generada por EC sin inclusión de pacientes y los costes derivados para el SF

	45 EC finalizados sin pacientes	31 EC finalizados con custodia medicación	14 EC finalizados sin custodia medicación
Promedio días estudio abierto	520,4	558,8	435,36
Envíos recibidos (Promedio x EC)		93 (3)	
Kits recibidos (Promedio x EC)		1916 (61,8)	
Nº EC devolución promotor		20	
Kits devueltos promotor (promedio x EC)		674 (33,7)	
Nº EC destrucción local		13	
Kits destruidos localmente (promedio x EC)		862 (66,31)	
Nº visitas inicio (promedio tiempo minutos x EC)	43 (51)	29 (54,31)	14 (51,42)
Nº visitas monitorización (promedio tiempo minutos x EC)	21 (102,5)	21 (102,5)	0
Nº visitas cierre (promedio tiempo minutos x EC)	36 (60,97)	28 (73,39)	8 (17,5)
Coste infraestructura (promedio x EC)	24.776,76 € (550,54€)	18.328,11 € (591,23 €)	6.448,64 € (460,62€)
Coste ubicación medicación en nevera (promedio x EC)		2.195,02 € (137,19 €)	
Coste ubicación medicación en ambiente (promedio x EC)		339,05 € (13,56 €)	
Coste envíos (promedio x EC)		348,75 € (11,25 €)	
Coste devolución a promotor (promedio x EC)		120,00 € (6,00 €)	
Coste destrucción local (promedio x EC)		324 € (27,00 €)	
Coste visitas inicio (promedio x EC)	3.378,45 € (78,57 €)	2.287,65 € (78,88 €)	1.090,80 € (77,90 €)
Coste visitas monitorización (promedio x EC)	626,20 € (52,18 €)	626,20 € (52,18 €)	0
Coste visitas cierre (promedio x EC)	1.102,58 € (30,63 €)	974,65 € (34,81 €)	127,93 € (16,00 €)
Coste total para el SF	<b>34.577,32 €</b>	<b>26.909,94 €</b>	<b>7.667,38 €</b>
Coste promedio EC	<b>768,38 €</b>	<b>868,06 €</b>	<b>547,67 €</b>
Coste real facturado (nº EC)	<b>1.140,65 €</b>	<b>1.140,65 €</b>	<b>0</b>

En la tabla anterior no se incorporan los costes de 2 EC (1.365 €) en los que se realizó dispensaciones al equipo investigador para poder tener medicación disponible en caso de

## Resultados

inclusión de pacientes que finalmente no se incluyeron. Como son 2 EC excepcionales no se han introducido los datos en la tabla para no distorsionar la configuración de ésta.

Por último, en la tabla 20 se presenta la comparación de los costes generados por cada uno de los servicios con EC sin inclusión de pacientes respecto al coste de todos los EC realizados por cada uno de ellos y el porcentaje que representan, por un lado, respecto al coste total de todos los EC sin pacientes (45 EC), y por otro el respecto al coste total del servicio.

*Tabla 20 relación de los costes de actividad de los EC sin inclusión de pacientes por servicios respecto a los costes totales de los EC sin pacientes; y entre el coste total de los EC sin pacientes respecto a los costes totales por cada servicio*

	Coste para el SF de los EC sin inclusión de pacientes	% del coste del Servicio en relación al coste total para el SF de los EC sin inclusión de pacientes	Coste para el SF del total de los EC	% del coste para el SF de los EC sin inclusión de pacientes respecto al coste total de los EC llevados a cabo por el servicio
Anestesia y reanimación	492,26 €	1,42	1.388,10 €	35,46
Digestivo	3.996,30 €	11,56	9.138,44 €	43,73
Endocrinología y Nutrición	2.508,93 €	7,26	20.069,51 €	12,50
Hematología	2.842,54 €	8,22	12.855,72 €	22,11
Medicina interna	538,78 €	1,56	1.600,35 €	33,67
Neumología	3.546,52 €	10,26	24.101,06 €	14,72
Oncología	12.555,18 €	36,31	45.994,87 €	27,30
ORL	1.970,44 €	5,70	1.970,44 €	100,00
Pediatría	983,10 €	2,84	16.739,22 €	5,87
Reumatología	3.795,29 €	10,98	32.700,52 €	11,61
Salud Mental	1.348,00 €	3,90	4.894,14 €	27,54
	34.577,32 €	100%	171.452,37 €	20,17

En la siguiente tabla se muestra a modo de resumen el impacto económico de los EC con y sin inclusión de pacientes, la relación de los costes generados por la actividad de los EC llevados a cabo en el SF y el importe facturado al promotor de los estudios de manera individual por cada Servicio y de manera global, en aquellos EC en los que se han incluido pacientes, y en los que no.

## Resultados

Tabla 21 Relación entre los costes generados por los EC con y sin inclusión de pacientes y su facturación correspondiente por servicios clínicos

	COSTE SF EC CON INCLUSIÓN PACIENTES	FACTURACIÓN PROMOTOR EC CON INCLUSIÓN PACIENTES	COSTE SF EC SIN INCLUSIÓN PACIENTES	FACTURACIÓN PROMOTOR EC SIN INCLUSIÓN PACIENTES	COSTE SF TOTAL EC	FACTURACIÓN PROMOTOR TOTAL EC	Diferencia entre coste total y facturación promotor
Anestesia y reanimación	898,8 €	887,4 €	492,3 €	0,0 €	1.387,7 €	887,4 €	500,3 €
Cardiología	6.093,6 €	3.604,7 €	0,0 €	0,0 €	6.093,6 €	3.604,7 €	2.488,9 €
Cirugía general y digestiva	1.546,0 €	0,0 €	0,0 €	0,0 €	1.542,2 €	0,0 €	1.542,2 €
Cirugía vascular	4.042,4 €	1.864,4 €	0,0 €	0,0 €	4.042,4 €	1.864,4 €	2.178,0 €
COT	3.510,3 €	3.846,0 €	0,0 €	0,0 €	3.510,3 €	3.846,0 €	-335,7 €
Críticos	4.358,9 €	1.641,5 €	0,0 €	0,0 €	4.359,0 €	1.641,4 €	2.717,6 €
Dermatología	4.381,5 €	2.181,1 €	0,0 €	0,0 €	4.383,5 €	2.181,1 €	2.202,4 €
Digestivo	5.142,2 €	1.658,2 €	3.996,3 €	0,0 €	9.138,5 €	1.658,2 €	7.480,3 €
Endocrinología y Nutrición	17.559,7 €	20.902,1 €	2.508,9 €	761,3 €	20.069,5 €	21.663,3 €	-1.593,8 €
Hematología	10.013,2 €	6.663,3 €	2.842,5 €	17,0 €	12.855,7 €	6.680,3 €	6.175,4 €
Medicina interna	1.061,6 €	53,4 €	538,8 €	0,0 €	1.600,4 €	53,4 €	1.547,0 €
Nefrología	10.541,3 €	10.454,8 €	0,0 €	0,0 €	10.541,3 €	10.454,8 €	86,5 €
Neumología	20.554,6 €	26.791,6 €	3.546,5 €	85,5 €	24.101,1 €	26.877,0 €	-2.775,9 €
Oncología	33.438,7 €	34.353,7 €	12.555,2 €	231,2 €	45.994,9 €	34.584,9 €	11.410,0 €
ORL	0,0 €	0,0 €	1.970,4 €	0,0 €	1.970,4 €	0,0 €	1.970,4 €
Pediatría	15.756,1 €	5.844,7 €	983,1 €	0,0 €	16.739,2 €	5.844,7 €	10.894,5 €
Reumatología	28.905,2 €	25.253,4 €	3.795,3 €	0,0 €	32.700,5 €	25.253,4 €	7.447,1 €
Salud Mental	3.546,1 €	1.619,5 €	1.348,0 €	45,7 €	4.894,1 €	1.665,2 €	3.228,9 €
Urología	1.448,3 €	368,2 €	0,0 €	0,0 €	1.448,3 €	368,2 €	1.080,1 €
<b>TOTAL</b>	<b>172.795,3 €</b>	<b>147.987,8 €</b>	<b>34.577,3 €</b>	<b>1.140,7 €</b>	<b>207.373,0 €</b>	<b>149.129,0 €</b>	<b>58.244,0 €</b>

Tabla 22 Resumen global de los costes y la facturación generada por los EC incluidos y diferenciados por EC finalizados con y sin pacientes

	134 EC finalizados	89 EC finalizados con pacientes	45 EC finalizados sin pacientes
Coste actividad para el SF	207.372,95 €	172.795,62 €	34.577,32 €
Importe total facturado a promotor	149.128,93 €	147.998,00 €	1.140,65 €
Diferencia	<b>58.244,02 €</b>	<b>24.797,62 €</b>	<b>33.436,67 €</b>

## Resultados

### 4.2.5. Pago inicial por apertura de EC

En base a los datos mostrados en la tabla 19, se observa que los costes generados para el SF por los EC sin inclusión de pacientes, son de unos 768,38€ de media.

A partir del año 2020, debido al aumento de la actividad en el AEC, se amplió a la jornada laboral del TEL (de 50% jornada a jornada completa). Este incremento se repercutió en las actividades indirectas utilizando la misma metodología de cálculo descrita en el apartado correspondiente del protocolo de asignación de costes del AEC, y supondría un aumento de 72€ por ensayo iniciado por año.

Si se aplica la corrección del incremento de la jornada del TEL a los datos de este estudio (Promedio de días abiertos de EC iniciados y finalizados sin pacientes 520,4 -tabla 19- e incremento de 72€ al año), debemos incrementar el coste de estos estudios en 102,94€. Es decir, a partir de 2020, de media, un EC finalizado sin inclusión de pacientes le cuesta al SF 871,32€ y, en general, el SF no recibe ninguna compensación por estos gastos realizados. Este importe, nos hace plantear un pago inicial por apertura de EC de **875€**.

Pero, ¿Todos los EC deberían tener el mismo pago inicial al SF?

El Servicio de Oncología es el principal servicio con actividad en EC y el que a su vez más EC finalizan sin inclusión de pacientes. Por otro lado, este servicio concentra el mayor número de EC de promotor no comercial en los que las memorias económicas son 0, es decir no se recibe ingreso alguno; de los 90 EC iniciados en el servicio de oncología entre 2014 y 2018, 18 eran de promotores independientes (el 50% de todos los EC iniciados durante este periodo en el centro (Tabla 18).

De los 30 EC realizados en el servicio de oncología incluidos en el análisis, el 50% finalizan sin inclusión de pacientes. Pero debemos considerar que, entre los años que abarca el estudio, Oncología está participando en 90 EC y el % de EC finalizados sin inclusión de pacientes puede verse rebajado ya que en este servicio el periodo de realización de un estudio es muy largo y los 60 EC no incluidos por no haber finalizado puede deberse al periodo de seguimiento de los pacientes. Por tanto, se revisaron los 60 no finalizados para ver si se había incluido por lo menos 1 paciente o si el periodo de reclutamiento había finalizado sin inclusión de pacientes en el centro; considerando esto. En 38 EC se había incluido como mínimo un paciente y 17 EC habían finalizado el periodo de reclutamiento sin ninguna inclusión en nuestro centro; en 5 EC no se pudo obtener la información del estado de reclutamiento. Así pues, de 85 EC de oncología

## Resultados

finalizados, con inclusión de pacientes o reclutamiento cerrado, el 62,35% tenían pacientes y 37,65% no habían incluido ni podrán incluir ningún paciente.

Si se retoma la relación entre los tipos de promotores que llevan a cabo investigación y el nuevo porcentaje de finalización de pacientes, de los 90 EC, 33 EC finalizarían sin pacientes y de estos, unos 27 EC serían de promotor comercial y 7 EC de promotor no comerciales.

Para intentar amortiguar el gasto que generan los EC donde los promotores no aportan memoria económica para cubrir ningún gasto, se propone que el servicio de oncología tenga un pago por inicio de EC superior al resto de estudios. En este caso con los datos recogidos, si nos centramos en el porcentaje de EC que finalizan sin pacientes de promotor Comercial, el incremento que habría que sumar para compensar las pérdidas generadas por los EC de promotor Institutos de investigación, sería de 226,85 € por EC (6.125 € generados por 7 EC de promotor institutos investigación... sin pacientes entre 27 EC de promotor comercial finalizados sin pacientes). Es por ello que proponemos que el pago inicial de los EC en el servicio de oncología sea de **1.100€** (875€ como el resto de servicios más 225€ recién descritos).

De esta manera dado el porcentaje de EC sin pacientes tan alto y puesto que se propone un pago inicial que no será reembolsado en caso de no incluir pacientes a los promotores comerciales, tendríamos compensada la actividad tan alta de EC de promotor no comercial.

### 4.2.6. Programa de facturación

En base a la cartera de servicios establecida, se ha desarrollado un programa en Microsoft Access para realizar la facturación del EC una vez se realiza la visita de cierre. El programa consta de un módulo donde están definidas todas las actividades que se realizan a lo largo del EC con el importe de todas estas actividades. Los importes pueden modificarse en caso de futuras actualizaciones de precios.

Una vez realizado el cierre, únicamente debe completarse la actividad realizada durante el EC, tanto en actividad relativa al manejo de medicación, como la actividad de monitorización del estudio. Los costes fijos de gastos indirectos se calculan de forma automática en función del tiempo que ha permanecido abierto en el SF.

La factura elaborada queda en el histórico del programa para posteriores consultas en caso de ser necesario.

## Resultados

A continuación, se muestra un ejemplo de una factura emitida (figura 20 y 21) tras introducir los datos de actividad del EC. En este caso, se trataría de un estudio de Oncología con medicación almacenada tanto a temperatura ambiente como nevera con un fármaco que requería preparación previa en campana de flujo laminar y destrucción de la medicación sobrante una vez finalizado el estudio.

Como se puede ver, se especificarían los costes por tipología: instalaciones y almacenamiento, logística y manejo de medicación y actividades de monitorización.

En este caso también, se ilustra la situación de un pago a cuenta al inicio del estudio para mostrar cómo se vería al final del estudio el pago pendiente a satisfacer por el promotor.

Figura 20 Ejemplo factura pág. 1

<b>SERVEI DE FARMÀCIA : ÀREA ASSAIGS CLÍNICS</b>			
CODI INTERN:	<input type="text" value="2015082"/>	DATA INICI DE L'ESTUDI:	<input type="text" value="16/6/2016"/>
CODI ESTUDI:	<input type="text" value="GS-US-296-1080"/>	DATA FI DE L'ESTUDI:	<input type="text" value="14/6/2019"/>
IP	<input type="text" value="PERICAY PIJAUME CARLOS"/>	<input type="text" value="ONCOLOGIA"/>	
PROMOTOR:	<input type="text" value="MERCK"/>		
Nº FACTURA:	<input type="text" value="23/2/2021- 2015"/>	DATA FACTURA:	<input type="text" value="23/2/2021"/>
<b>INSTAL·LACIONS I EMMAGATZEMATGE</b>			
DATA RECEPCIÓ PRIMERA MOSTRA	<input type="text" value="25/7/2016"/>	INFRAESTRUCTURES:	<input type="text" value="1.156,06 €"/>
DATA ÚLTIMA RECEPCIÓ	<input type="text" value="10/5/2019"/>		
UBICACIÓ NEVERA (S/N):	<input type="text" value="S"/>	COST NEVERA:	<input type="text" value="271,55 €"/>
UBICACIÓ TEMP. AMBIENT(S/N):	<input type="text" value="S"/>		
Nº TAQUILLES	<input type="text" value="2"/>	COST T.AMBIENT:	<input type="text" value="44,79 €"/>
<b>COST INSTAL·LACIONS:</b>			<input type="text" value="1.472,40 €"/>
<b>LOGÍSTICA I MANEIG DE LA MEDICACIÓ</b>			
Nº ENVIAMENTS GESTIONATS:	<input type="text" value="45"/>	COST:	<input type="text" value="180,00 €"/>
Nº CAIXES CREDO GESTIONADES:	<input type="text" value="45"/>	COST:	<input type="text" value="67,50 €"/>
Nº DISPENSACIONS:	<input type="text" value="0"/>	COST:	<input type="text" value="0,00 €"/>
Nº PREPARACIONS:	<input type="text" value="218"/>	COST:	<input type="text" value="1.853,00 €"/>
Nº DEVOLUCIONS:	<input type="text" value="0"/>	COST:	<input type="text" value="0,00 €"/>
Nº REETIQUETATS MEDICACIÓ:	<input type="text" value="0"/>	COST:	<input type="text" value="0,00 €"/>
DESTRUCCIÓ LOCAL (S/N):	<input type="text" value="S"/>		
Nº CONTENIDORS UTIL.:	<input type="text" value="1"/>	COST:	<input type="text" value="30,00 €"/>
DEVOLUCIONS A PROMOTOR (S/N)	<input type="text" value="N"/>		
Nº DEVOLUCIONS PROMOTOR:	<input type="text" value="0"/>	COST:	<input type="text" value="0,00 €"/>
<b>COST LOGÍSTICA:</b>			<input type="text" value="2.130,50 €"/>

Figura 21 Ejemplo factura pág. 2

**SERVEI DE FARMÀCIA :  
ÀREA ASSAIGS CLÍNICS**



**ACTIVITATS DE MONITORITZACIÓ**

	Nº DE VISITES	TEMPS TOTAL DE MONITORITZACIÓ (MIN.)	COST:
VISITA D'INICI:	1	60	80,80 €
VISITES DE MONITORITZACIÓ:	12	865	412,42 €
VISITES REMOTES:	1	120	40,40 €
VISITES DE QUALITAT/AUDITORIA	0	0	0,00 €
VISITA DE CIERRE:	1	10	13,47 €

**COST MONITORITZACIÓ:** 547,08 €

**COST TOTAL DE L'ESTUDI:** 4.149,98 €

**IVA APLICAT: 21%**

**COST TOTAL AMB IVA:** 5.021,47 €

**PAGAMENT A COMPTE:** 1.100,00 €

**PAGAMENT PENDENT:** 3.921,47 €

Los resultados referentes a la participación del servicio de farmacia en EC han sido publicados en la European Journal of Hospital Pharmacy a fecha 8 de junio de 2021 bajo el título *Financial impact of the hospital pharmacy's participation in clinical trials* DOI: 10.1136/ejhpharm-2020-002601.



## **5. Discusión**



## Discusión

El EC tiene como actor principal al paciente, en el que reside la voluntad de participar y el cual puede llegar a obtener la mayoría de dichos beneficios.

Entre ellos, se encuentra el acceso a tratamientos nuevos que pueden ser más efectivos que los actuales o pueden representar la única opción terapéutica a la que pueda acceder un paciente en el punto en el que se encuentre la evolución de su enfermedad; obtener información médica exhaustiva sobre su enfermedad o condición particular a través de una serie de evaluaciones médicas que deben llevarse a cabo por el hecho de ser incluido en un EC; y beneficiarse de un seguimiento y evaluaciones médicas más regulares que en un seguimiento estándar.

De los resultados obtenidos de nuestro estudio, tenemos ejemplos claros de los beneficios individuales de los pacientes por la participación en EC:

- Acceso a terapias para patologías en las que hasta la fecha de realización del EC no se disponía de un fármaco capaz de mejorar la evolución de la enfermedad como en los EC realizados por el servicio de pediatría en fibrosis quística.
- Posibilidad de una nueva opción terapéutica para pacientes refractarios a los tratamientos actuales como en el caso de los pacientes en los EC de los servicios de reumatología y digestivo.
- Acceso a nuevos tratamientos que permitieran mejorar la supervivencia en patologías terminales cuyas opciones terapéuticas ya se encontraban agotadas como es en el caso de los pacientes participantes en los EC de onco-hematología.

Pero no sólo los beneficios de la realización de EC repercuten directamente en los individuos participantes. En la introducción de este trabajo, se han mencionado una serie de beneficios tanto para la sociedad, contribuir a la investigación y a la obtención de un beneficio extrapolable a todos los pacientes que se encuentran en una situación similar a la suya; como para el personal investigador y la comunidad científica siendo, en definitiva, una fuente de desarrollo y actualización del conocimiento.

Por último y no menos importante, se encuentra el beneficio potencial para los centros participantes en los EC.

En nuestro país, cerca del 80% de la investigación clínica es llevada a cabo por parte de compañías farmacéuticas privadas<sup>87</sup>. Estas compañías financian los costes derivados de los tratamientos, pruebas diagnósticas y otras evaluaciones, que serán necesarias durante la

## Discusión

realización del EC. Esto puede tener un impacto directo en el ahorro de costes a los centros hospitalarios y al Sistema Nacional de Salud.

En nuestro centro hay una amplia variedad de Servicios Clínicos que participan en EC, destacando una mayor participación del Servicio de Oncología coincidiendo con los datos que se extraen del informe BEST de noviembre de 2020 <sup>88</sup> y de ClinicalTrials.gov como plataforma mundial de registro de EC<sup>89</sup>. Pero a diferencia de los datos reflejados en sendas fuentes, los servicios de Reumatología, Neumología y Endocrinología encabezan los primeros puestos en realización de EC. Este hecho se debe a que, en nuestro centro, estos servicios cuentan con más de 10 años de experiencia en realización de EC y equipos consolidados dedicados a la ejecución de éstos.

En cuanto a tipología de estudio, basado en las fases de investigación, se sigue la tendencia marcada por nuestro país tal y como describe el estudio anteriormente mencionado, donde el mayor porcentaje de investigación consiste en estudios de fase III, seguidos de los de fase II, diferenciándonos de los datos a nivel mundial tal y como muestra ClinicalTrials.gov <sup>89</sup> donde destacan los EC de fase I y II realizados principalmente en EEUU.

Otro punto que difiere de los datos a nivel mundial pero que coincide a nivel estatal con nuestro estudio, es el tipo de promotor que realiza la investigación. En nuestro caso la industria lidera la investigación con un 86% de los EC, datos un poco superiores a lo que vemos en España con un 78% <sup>90</sup> y que difieren del resto del mundo donde el principal promotor de la investigación son instituciones sin ánimo de lucro.

En cuanto al número de EC realizados en nuestro centro, durante el periodo analizado se ve un incremento progresivo hasta 2016 donde se alcanzan un máximo de 62 EC iniciados ese mismo año y un acumulado de 157 EC. A partir de ese año, se produce un ligero descenso debido principalmente a la carga de actividad que suponen los EC en curso, la falta de personal para dar soporte en estas áreas y de espacios disponibles para la asistencia de pacientes incluidos en los EC.

## Discusión

### **5.1. Discusión del impacto económico de los Ensayos Clínicos en el Centro Hospitalario**

#### **5.1.1. Impacto económico relacionado con los procesos asistenciales de los pacientes**

Se han descrito numerosos beneficios para los pacientes participantes en EC y el avance de la investigación médica; ahora bien, encontramos poca bibliografía a la hora de evaluar los beneficios tangibles de la realización de EC para los centros hospitalarios.

En los resultados relativos al impacto económico relacionado con los procesos asistenciales de los pacientes, únicamente analizando el punto de vista teórico, se puede apreciar como los costes de los procedimientos que deben realizarse dentro de un EC superan los costes de un paciente estándar (tabla 3); a excepción de un EC en nefrología y 3 EC de pediatría. Esto último es debido a que los pacientes requeridos en estos EC, debido a su patología (pacientes en hemodiálisis y fibrosis quística), son pacientes que realizan periódicamente un número de visitas médicas, pruebas diagnósticas y determinaciones analíticas en una proporción mucho más elevada que las visitas que se requieren dentro del protocolo de EC. En la tabla 3, se observa como el coste extra generado se sitúa entre un 50 y un 540% según el EC y el servicio en el que se realiza.

De la tabla 3 también se deriva que, a pesar de comportar un aumento considerable en costes de procedimientos a nivel teórico, las aportaciones económicas de los promotores comerciales en los contratos iniciales consideran la compensación no solo los costes extras generados por la participación en EC, sino que de la totalidad de los costes de los procedimientos estándar. Esto no es así en los estudios con promotores no comerciales.

Para valorar lo que ocurre en la práctica real, una vez se incluyen los pacientes en el EC, el exceso de coste teórico en la asistencia de los pacientes de EC, tal y como se describe en el PEC a nivel hospitalario, se ha establecido restando el coste de un paciente estándar (calculado en función de los procedimientos establecidos por los IPs), al coste de un paciente incluido en un EC. En la práctica, se ha calculado restando el coste de todos los procedimientos realizados dentro del periodo temporal del EC al coste estándar establecido.

Salvo en excepciones aisladas, donde el estándar era superior a los procedimientos del protocolo (servicios como Pediatría o Nefrología), los costes de los procedimientos de los pacientes incluidos en un EC superan los costes estándar de los pacientes no incluidos en EC.

## Discusión

Puesto que es habitual que los pacientes incluidos en los EC no siempre lleguen a completar todos los procedimientos del protocolo, ya sea por fallecimiento durante el EC, progresión de la enfermedad o retirada del consentimiento para participar en el EC, en nuestro estudio hemos analizado individualmente los procedimientos reales que se han llevado a cabo en cada uno de los pacientes incluidos en EC y les hemos asignado los costes correspondientes.

En este análisis que incluyó 318 pacientes, se ha podido comprobar que, efectivamente, no siempre se llegan a cumplir todos los procedimientos establecidos en el protocolo. En el caso de que los pacientes no llegaran a cumplir dentro del estudio ni siquiera el mínimo estándar establecido, el exceso de costes para el hospital, se consideró 0.

Este análisis individual de los costes reales de los procedimientos de los pacientes incluidos en los EC evidencia, igual que cuando se aplican los costes teóricos, el exceso de actividad que comporta para el centro la inclusión de los pacientes en EC (251.320,5€), pero a su vez, se muestra como el promotor asume no sólo el exceso generado por la atención sanitaria de los pacientes sino que la facturación global permite cubrir los procedimientos estándar que hubieran realizados estos pacientes si no se hubieran incluido en el estudio (620.271,9€; procedimientos estándar + costes extras), generando unos ingresos a los servicios y la fundación del centro que permiten mantener una serie de estructuras de soporte, como se discutirá más adelante.

Como muestra la tabla 7, los costes de medicación pueden suponer un porcentaje importante en el coste total de la asistencia a un paciente en determinadas especialidades médicas, llegando incluso al 70% en el servicio de reumatología, aunque el promedio general se sitúa en torno al 36,35%. Sin embargo, hay servicios donde el papel de la medicación no tiene ninguna o mínima transcendencia, como COT, nefrología o pediatría. Eso indica que los procedimientos asistenciales configuran una partida de costes importante a tener en cuenta y que no se debería minimizar su impacto en los trabajos que analizan los costes derivados de la realización de EC.

Hasta la fecha la mayoría de los estudios publicados que analizan los costes de participación en ensayos clínicos se centran en los costes evitados por el uso de medicación en investigación. El presente estudio ha analizado también los costes asumidos por el promotor a través de las retribuciones por paciente incluido abonadas a nuestro centro, y se observa otras actividades superan el coste evitado en medicación. Así, el coste asistencial total generado por los pacientes de EC asciende a 620.271,87€ de los cuales un 40,52% se atribuye a los costes generados por el exceso de procedimientos propios de los EC (251.320,53€). Este dato encontrado es muy

## Discusión

superior al descrito en un estudio realizado en 2003 en EEUU que se sitúa en un 6,5% el exceso de coste asistencial de los pacientes incluidos en EC<sup>91</sup> o al descrito en un estudio realizado en 1999<sup>92</sup> también en EEUU en el que se encontró un exceso de un 5,19%; estos estudios no describían la metodología del cálculo de estos datos, lo cual limita la comparación con nuestros resultados.

Nuestro centro ha recibido una compensación económica total de 2.300.542,67€ por la participación en estos 62 EC (tabla 5), que debe añadirse al coste evitado en medicación (estimado en 517.791,64€). Por lo tanto, puede considerarse que se obtuvo un beneficio global para el centro de un total de 2.818.334,31€.

Este hecho permite destacar como un mayor reclutamiento en EC se asocia a un importante aumento en los ingresos del centro. Evidentemente supondría inicialmente un aumento de recursos destinados a personal cualificado y mejoras en la dotación de instalaciones dedicadas a la realización de EC, pero dicha inversión podría verse amortizada a corto plazo con un correcto plan de viabilidad.

Cabe destacar que los beneficios resultantes en nuestro centro están condicionados a que el porcentaje de promotores procedentes de la industria farmacéutica es muy elevado. El modelo de retribución de las empresas privadas implica compensación económica por todo el proceso asistencial, a diferencia de los promotores no comerciales, que suelen cubrir únicamente el diferencial de costes derivado de las tareas adicionales que representa la participación en el ensayo. Los promotores comerciales por una parte disponen de más recursos económicos, y por otra parte investigan con intención de comercializar productos con ánimo de lucro, en un modelo de negocio en el que la comercialización permite obtener un retorno de la inversión. Dichos productos, si el desarrollo es exitoso, serán posteriormente adquiridos por el sistema sanitario público, por lo que es lógico que se compense el total del coste de las actividades que se realizan a los pacientes incluidos en estudios destinados a obtener la autorización de comercialización. Por su parte, los promotores no comerciales suelen tener objetivos de investigación destinados a complementar el conocimiento, la información o la evidencia disponible sobre productos ya conocidos, en base a cuestiones de relevancia clínica, y en principio sin intención comercial o de generar beneficios industriales, y por tanto suele tratarse de investigaciones de interés para el sistema sanitario. En este contexto puede considerarse lógico que solo se exija la compensación de aquellas tareas o procedimientos extraordinarios requeridos con motivo de la ejecución del estudio.

## Discusión

La aproximación a la estimación de los costes asistenciales es infrecuente en la literatura, de modo que es complejo comparar nuestros resultados con otros trabajos realizados en otros países donde su porcentaje de promotores procedentes de la industria es menor, como pasa en EEUU. Las trabas impuestas por algunas aseguradoras a sus clientes y la aprobación de leyes que gestionan en este país el pago por el exceso de estos procedimientos<sup>91,93,94</sup> nos harían pensar que los beneficios derivados de la participación en los estudios a nivel de los hospitales sea probablemente menor en esos contextos.

Algunos artículos estadounidenses ponen de relevancia las reticencias de las compañías aseguradoras para mantener la cobertura de sus asegurados en caso de participar en ensayos clínicos, destacando las limitaciones de cobertura de las posibles complicaciones clínicas de la participación de los pacientes por parte de los seguros de los ensayos, el hecho que hay un incremento en el coste de los procedimientos de los pacientes participantes en EC, sin entrar en detalles en la proporción de éstos, y la inconcreción sobre quién debe asumir tales incrementos.

Ciertamente, los costes se consideran tan relevantes que algunas empresas aseguradoras privadas tienen cláusulas limitantes a la hora de permitir a sus asegurados participar en EC con el pretexto que la inclusión en EC podía comportar pruebas y complicaciones extras derivadas del uso de medicación experimental<sup>91,93-95</sup>. Para intentar mejorar el acceso de los pacientes a EC, en junio de 2000, el presidente de EEUU Clinton firmó una orden ejecutiva para incluir en el sistema Medicare el reembolso de los costes de las complicaciones derivadas de la participación de aquellos pacientes que se encuentren en EC<sup>94</sup>.

### 5.1.2. Impacto económico relacionado con la medicación

Según los datos de nuestro estudio, el coste de la medicación supondría en torno al 37% del total del coste de la asistencia al paciente. No obstante, hay que considerar que la participación en si no implica el ahorro de medicación en todos los casos. En nuestro estudio, únicamente en 29 de los 62 EC analizados (46,77%) el suministro de medicación por parte del promotor supuso un ahorro para el centro.

Como se ha mencionado, la mayoría de las publicaciones que hemos encontrado hasta la fecha que analizan el impacto de los EC, se centran en el ahorro de medicación para los centros que llevan a cabo los EC. Así, Britney et al realizaron un estudio retrospectivo de cohortes que comparaba los costes de atención de las pacientes en tratamiento con cáncer de mama en 2014.

## Discusión

Los resultados de este estudio mostraron que las pacientes tratadas dentro de un EC tuvieron unos costes superiores (16.418\$ vs 10.002\$ por paciente). Después de excluir todos los medicamentos que fueron proporcionados sin coste por los promotores del estudio, los costes promedio se redujeron a un tercio de los costes de pacientes con tratamiento estándar (6.396\$ vs 2.227\$)<sup>96</sup>.

La mayoría de publicaciones están centradas en el coste evitado de medicación aportada en EC realizados en el área de Oncología. Nuestros resultados están en línea con los publicados por C. Brendin en 2010 donde únicamente el 41,58% de los EC analizados (42 EC de 101 analizados) implicaban ahorro en costes de medicación<sup>61</sup>; en el estudio publicado por Calvin-Lamas y col. en 2015 nos encontramos un porcentaje menor, en torno al 28% (5 de 18 EC)<sup>68</sup> y Tang y col en 2016 describieron que este porcentaje es de un 14,53% (17 EC de 117)<sup>97</sup>. Otros estudios no especifican estos porcentajes, aunque destacan, por ejemplo en el estudio de D'Ambrosio y col en 2020, que el 18,25% de los pacientes incluidos recibieron medicación que no supuso ningún coste evitado en medicación<sup>98</sup>.

La participación en estudios sin repercusión favorable en costes de medicación se puede explicar mediante dos circunstancias. La primera son aquellos EC en los que la medicación estudiada se proporciona, en condiciones estándar de tratamiento y prestación convencional, a través de la farmacia comunitaria, con o sin copago por parte del usuario. En estos casos, el hecho de que el promotor aporte el tratamiento sin coste no supone un ahorro para el centro hospitalario, pues previamente el hospital no incluía el tratamiento del paciente en su cuenta de facturación. No obstante, sí que existe un ahorro para el sistema nacional de salud, y potencialmente para el usuario, ya que la medicación aportada sustituye la que el paciente debía retirar a cargo del sistema sanitario en la oficina de farmacia, con o sin copago. Esta casuística ha representado en nuestro caso concreto un total de 14 EC (22,58%), y un total de 75.234,44 € de coste evitado en medicación de prescripción. No podemos contrastar estos datos con otros estudios actualmente, por falta de publicaciones comparables.

En segundo lugar, no siempre la medicación proporcionada está sustituyendo un tratamiento estándar aprobado y con precio establecido, situación que sí se incluye en otros estudios publicados<sup>61,63,92,97,98</sup>. A menudo, el PI se añade al tratamiento estándar (por ejemplo esquemas de tratamiento quimioterápico en oncología o inmunosupresión con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales en enfermedades autoinmunes), o se administra a pacientes para los que no existe un tratamiento disponible para su patología, como es el ejemplo de los estudios

## Discusión

con agentes modificadores de la enfermedad en fibrosis quística o sucesivas líneas de tratamiento en oncología. En estos casos se ha asignado un coste evitado igual a 0

En nuestro centro, solo en 3 de las áreas terapéuticas la participación en EC ha implicado un ahorro en medicación: Digestivo, Onco-Hematología y Reumatología.

Entre estas 3 áreas, destaca Reumatología, que con el 27,41% de los EC del centro supone un coste evitado en medicación de 292.404,00 €, es decir, un único servicio contribuye a más del 50% del ahorro total en medicación para el centro, gracias a la inclusión de pacientes en EC con agentes biológicos como fármacos de investigación (tabla 5). Este ahorro evitado en terapias biológicas, se produce con la inclusión de 42 pacientes en 13 EC lo que representaría unos 6.962€ de media por paciente incluido. Estas cifras se sitúan dentro de los valores obtenidos en la revisión sistemática de Valor y col publicada en 2015, donde establecían que el coste de las terapias biológicas en el tratamiento de enfermedades reumáticas crónicas en España, oscilaba entre los 4.800 € y 20.300 € según la patología de estudio<sup>99</sup>.

El ahorro en el servicio de digestivo también se debería al uso de fármacos inmunosupresores biológicos, representando el 6,66% del total de ahorro en medicación para el centro.

En el servicio de pediatría, la participación de los pacientes con fibrosis quística en EC que evalúan fármacos modificadores de la enfermedad no ha supuesto un ahorro en consumo de este mismo tipo de fármacos, debido a la práctica ausencia de alternativas comercializadas en el momento de realización de los ensayos, pero se podría considerar que ha representado un ahorro de manera indirecta en el consumo de medicación de base debido a la modificación que pueden producir estas terapias en progresión de la enfermedad, y que ha evitado tanto ingresos como complicaciones que requieren tratamientos específicos. El posible impacto en el consumo de medicación una vez estas nuevas terapias deban ser proporcionadas por el hospital en estos pacientes es difícil de estimar. En el momento en que se realizó el estudio, estos fármacos no disponían de precio establecido y la medicación se ha seguido suministrando por los promotores a través de estudios de extensión o programas de uso compasivo. Se puede estimar no obstante que los precios asignados recientemente para las dobles terapias están en torno a los 185.000 € por paciente. Es de suponer que los fármacos ensayados, triples y cuádruples terapias, tendrán costes iguales o superiores. Por tanto, aparentemente la disminución del consumo debido a complicaciones de la patología tiene un coste menor al coste de adquisición previsto de estos medicamentos, sin menoscabo del valor añadido de los mismos en términos de años de vida ajustados por calidad.

## Discusión

Como se ha comentado, la mayoría de publicaciones que analizan la repercusión de la investigación en los costes de adquisición de medicamentos se centran en los EC en Oncología. En nuestro centro, los EC en oncología representan el 25% del ahorro en medicación para el centro, un 36,61% si consideráramos Oncología y Hematología como un único servicio.

Un análisis centrado en el área de Onco-Hematología nos permite comparar con otros estudios publicados. Así, el ahorro en medicación para el centro hospitalario derivado de la participación de 48 pacientes en 13 EC, ha sido de 189.559,82€ es decir, un promedio de 3.949,16€ por paciente incluido en EC. Si se analiza el ahorro en medicación de uso o dispensación hospitalaria y de la medicación de receta, los costes ascenderían a 215.846,95€ y un coste medio evitado por paciente de 4.496,81€.

Podría parecer que nuestros costes evitados son más bajos de lo esperado, lo cual podría pensarse que es debido a la metodología utilizada.

En 2010 Bredin y col, analizaron el ahorro por la participación en EC en oncología durante 15 años (1992-2007). Durante este periodo, 43 de los 101 EC analizados presentaron un posible ahorro en cuanto al uso de medicación con un total de 246 pacientes. En este caso los resultados del potencial coste evitado se situaba entre 14,14€ y 286.650,70€ por paciente, dependiendo de la patología de estudio (hematología, cánceres de pulmón, ginecología, genitourinario o neurológico)<sup>61</sup>. No se aportaban datos sobre el coste total ahorrado. En este estudio la metodología de cálculo de costes estableció el coste por ciclo de tratamiento, y se extrapoló al número de ciclos del estándar de tratamiento establecidos por IPs del centro, sin tener en cuenta la participación real de los pacientes en el EC, limitación que se destaca en el trabajo. Nuestro estudio no ha hecho un análisis por patologías ni extrapolaciones del tratamiento estándar basado en SLP o SG: nuestra metodología se basa en el coste evitado calculado en función de los ciclos reales recibidos por los pacientes, lo cual supone un mayor grado de exactitud, y limita la comparación de nuestros resultados con el trabajo de Bredin y col.

En 2013 Grossi y col. evaluaron los costes de tratamiento de pacientes tratados en oncología, en concreto en cáncer de pulmón o mesotelioma pleural, durante el año 2010. En este caso, contabilizaron tanto los costes de tratamiento de pacientes tratados en práctica clínica habitual como los de los pacientes incluidos en ensayos clínicos. Los pacientes en práctica clínica habitual, (152) supusieron un coste total de 556.649€, unos 3.662,16€ por paciente. En el caso de los pacientes incluidos en EC (44), el gasto en medicación fue de 243.154€, de los cuales 235.965€ fueron aportados por los promotores, lo que representaría un total de 5.362,84€ por paciente<sup>63</sup>.

## Discusión

En este caso, el coste evitado se centró en los consumos en medicación solo durante el año 2010, es decir si los pacientes recibieron tratamientos en años anteriores o posteriores no se contabilizaron, y no se dispone de los datos del total del tratamiento, lo que podría hacer que los datos del coste de tratamiento por paciente estuviesen infraestimados.

En 2015 Calvin-Lamas y col. analizaron el coste evitado en medicamentos utilizados en EC para el cáncer de próstata. Con el análisis de 136 pacientes incluidos en EC se obtuvo un coste evitado global de 696.002 € con un coste medio evitado por paciente de 5.118€<sup>68</sup>. En este caso, los resultados de ahorro son tanto de los medicamentos de uso o dispensación hospitalaria a PVL como de los medicamentos de receta adquiridos en la farmacia comunitaria a PVP extraído de los datos de consumo individual por pacientes dentro del EC. Tanto los datos como la metodología del cálculo de costes se asemejan a la utilizada en nuestro estudio.

En 2020 D'Ambrosio y col, estimaron un ahorro de 517.658€ derivado de la inclusión de 126 pacientes en 34 EC, con un ahorro medio de 5.487€ por paciente<sup>98</sup>. La diferencia con nuestro estudio radica en la metodología, en este caso, los autores no realizaron el seguimiento de todo el periodo de tratamiento de los pacientes, es decir, hicieron un análisis del tratamiento recibido durante 4 semanas y extrapolaron los costes evitados al tratamiento estándar que recibiría el paciente para la patología en estudio. A diferencia de nuestro estudio, asumieron que todos los pacientes cumplieron los tratamientos, sin considerar las retiradas del estudio por exitus, progresión o retirada de consentimiento, lo que haría que los datos publicados pudieran estar sobreestimados.

Analizando los artículos publicados, vemos que generalmente la metodología de cálculo de costes evitados se basa en la extrapolación de los costes de un grupo de pacientes en concreto y un número determinado de ciclos a una población de referencia del centro o región sanitaria.

Con el fin de analizar cómo impacta la metodología en los resultados obtenidos, realizamos un análisis de sensibilidad en el cual aplicamos a los datos de nuestro estudio la metodología descrita en los artículos revisados. Es decir, se calculó qué coste en procedimientos extra se encontrarían y el coste evitado en medicación asumiendo que todos los pacientes incluidos cumplieran los procedimientos del estudio.

De la tabla 10 y 11 se extrae que la metodología basada en datos extrapolados sobreestima los costes evitados en medicación. La diferencia es mayor en la medicación hospitalaria, con un 40% de diferencia (862.998,58€ costes evitados teóricos vs 517.791,64€ costes evitados reales) y

## Discusión

menor en cuanto a los costes evitados en atención primaria con un 10% de diferencia (83.661,06€ costes evitados teóricos vs 75.234,44€ costes evitados reales).

Este ejercicio también refleja que, en caso de querer evaluar los costes generados por los procedimientos, elegir este tipo de metodología también provocaría una sobreestimación de los resultados. En nuestro caso, esta sobreestimación representaría en torno al 36,30% (procedimientos estimados 420.050,65€ vs procedimientos reales completados 267.528,09€).

De lo recién expuesto se derivan dos observaciones: La primera es que los estudios publicados se centran en costes evitados en patologías oncológicas, mientras que en nuestro estudio se ha podido ver que los estudios con terapias biológicas en otros servicios (digestivo y reumatología) implican un coste evitado mayor que los primeros. Por otra parte, los resultados de nuestro estudio referentes a los costes evitados en oncología están en consonancia con los de las publicaciones encontradas cuando aplicamos la misma metodología de cálculo de costes, que por otra parte sobreestima dichos ahorros al calcularlos mediante inferencias de datos agregados.

En cualquier caso, este estudio pone de manifiesto los beneficios económicos que reciben tanto la institución como los servicios que realizan EC, y que en global permiten cubrir los costes de atención estándar y los procedimientos extra generados por el EC, además de la generación de unos ingresos excedentarios suficientes para mantener la estructura de soporte y el personal responsable de la conducción de dichos EC.

### 5.1.2.1. Impacto de la continuidad de los tratamientos una vez finalizado el EC

Como hemos visto, los EC representan la puerta de entrada de nuevas terapias para patologías en las que las opciones terapéuticas pueden ser escasas o estar agotadas. Ahora bien, una vez finalizado el periodo de tratamiento de los EC, podemos encontrarnos con que los pacientes, si han obtenido beneficio clínico, deban continuar con dichos tratamientos. En este sentido, los ensayos clínicos pueden en cierto modo fomentar la incorporación precoz de los nuevos tratamientos con objeto de garantizar la continuidad de tratamientos iniciados en un contexto investigacional, pudiendo aumentar los costes farmacológicos del centro como consecuencia de la rápida adopción de tratamientos innovadores tratamientos que son generalmente de coste elevado.

## Discusión

En nuestro estudio hemos analizado la continuidad del tratamiento después del EC para las 3 áreas que comportan mayor impacto económico (digestivo, reumatología y oncohematología) y que, como en el caso de digestivo y reumatología, implican tratamientos crónicos y a menudo con fármacos biológicos, que tienen implicaciones clínicas a la hora de realizar cambios de medicamento.

En el caso de las terapias biológicas inmunosupresoras, en los servicios de reumatología y digestivo casi la mitad de los EC incluyeron pacientes naïve a este tipo de tratamiento, y tras la finalización del EC estos pacientes continuaron recibiendo tratamiento con el mismo fármaco del EC que, en algunos casos pasaron a ser proporcionados por el centro. La continuación del tratamiento con el medicamento investigado en el EC se puede hacer en diferentes circunstancias:

- Los pacientes entran en estudios de extensión y por lo tanto siguen participando en un EC en el que el fármaco sigue siendo proporcionado por el promotor durante un tiempo limitado.
- Los pacientes siguen recibiendo el tratamiento del estudio, en el marco de un programa de acceso expandido en el que el promotor proporciona el tratamiento a coste 0. La duración de esta gratuidad es variable y, a menudo va condicionada a la autorización y condiciones de financiación del medicamento, de forma que normalmente, cuando el medicamento pasa a estar financiado por el sistema de salud, el promotor deja de suministrarlo y pasa a ser a cargo del hospital.

En estos casos el ahorro en mediación iría más allá del periodo del EC y el ahorro que debería considerarse sería el coste evitado en el tratamiento estándar priorizado en el centro.

Una primera consideración es si estos pacientes eran ya candidatos a recibir tratamiento con biológicos y, por lo tanto, independientemente de su participación en el estudio habrían iniciado un tratamiento con un fármaco biológico según las guías del hospital que priorizan los biológicos en base a criterios de eficiencia, además de seguridad y eficacia. El peor escenario es aquel en el cual al finalizar el EC, el paciente sigue con el tratamiento del estudio a cargo del hospital y, el coste de este tratamiento es superior al estándar que habría recibido el paciente según la priorización del centro.

Debe tenerse en cuenta que, en el caso de los nuevos fármacos con el mismo mecanismo de acción que otros ya existentes actualmente se les acostumbra a asignar precios equivalentes a los de los fármacos ya existentes, siempre y cuando aporten beneficios similares.

## Discusión

Por tanto, no sólo es importante valorar un inicio adecuado de estos tratamientos en pacientes que pueden ser candidatos, puesto que una vez finalizado el EC los pacientes requerirán una continuidad del tratamiento a cargo de nuestro centro: también es importante elegir aquellos EC que nos permitan una continuidad a largo plazo del tratamiento a coste cero en los pacientes que lo requieran, por ejemplo en estudios de extensión, para maximizar el ahorro en costes de medicación derivados de éstos. Por otra parte, resulta importante evitar el conflicto que representa la discontinuidad del tratamiento durante el periodo de trámite regulatorio, que puede generar la necesidad de adquirir el medicamento como medicación extranjera a coste elevado mientras dure el trámite de autorización o financiación del nuevo medicamento.

Por otro lado, en el caso de los pacientes onco-hematológicos, a menudo la investigación se centra en terapias para nuevas líneas de tratamiento o que se administran de manera adicional a las líneas existentes, con un elevado coste. No obstante, y de manera característica, los pacientes incluidos en los estudios suelen participar en los mismos hasta la progresión de su enfermedad o fallecimiento. Por tanto, en este caso, no se suele generar un impacto en costes posteriores, ya que estos pacientes por norma general continuaran sus tratamientos a cargo del promotor del estudio hasta que deje de haber beneficio clínico.

Ahora bien, cabe destacar la introducción en los últimos años de nuevas terapias oncoinmunológicas o dirigidas, que obtienen beneficios clínicos prolongados y cuya administración es típicamente hasta progresión, por lo que en estas, este paradigma no se cumple.

Estas terapias en algunas indicaciones están mostrando beneficios tanto en la SG y SLP que van más allá de los 2 años en algunos pacientes (los llamados “long term responders”). En este contexto se está generando un cambio de tendencia de los promotores a la hora de proporcionar medicación de continuidad post-ensayo a los pacientes. Si hace unos 5 años veíamos en los protocolos que se *proporcionaría la medicación hasta la progresión de la enfermedad*, en los nuevos documentos vemos un cambio en el redactado a *se proporcionará la medicación hasta la progresión de la enfermedad o hasta los 2 años de estudio*.

El impacto de los EC con estos nuevos tratamientos no se ha podido evaluar en nuestro estudio dado que la mayoría de estos estudios no estaban finalizados en fecha de diciembre de 2019 y por lo tanto no pudieron incluirse en el análisis. Ante la falta de estudios que muestren cuándo hay que retirar estos tratamientos en caso de eficacia clínica, la norma puede ser que una vez finalizado el estudio se deba asumir desde el centro el dar continuidad al tratamiento de estos

## Discusión

pacientes. Es posible no obstante que, en estas situaciones de claro beneficio para el paciente, en el momento en que el medicamento esté comercializado y financiado pase a considerarse un estándar, y por lo tanto no implique un gasto extra para el centro. Es importante, no obstante, garantizar en los contratos de los ensayos clínicos que se proporcione por parte del promotor acceso a estos medicamentos a coste cero a todos los pacientes que clínicamente lo requieran, al menos hasta la finalización del procedimiento de autorización y financiación.

### 5.1.3. Sistemas distribución de paqos basados en porcentajes

#### 5.1.3.1. Servicios e Investigadores principales

La revisión de las memorias económicas es uno de los puntos más importantes en la evaluación de la propuesta de participación de un centro en un EC. Esta parte de la valoración se centra en valorar la viabilidad, analizando por un lado los procedimientos estándar para el manejo de la patología del EC y por otro, comprobar que el centro es capaz de cubrir con el importe proporcionado todos los procedimientos extras que se llevaran a cabo, el coste del personal necesario para realizarlo y la colaboración con el resto de servicios participantes.

Es decir, la evaluación económica no sólo se limita a contabilizar si los procedimientos extras quedan asumidos en cuanto a los costes propiamente dichos de los procedimientos en sí, sino que el coste de toda la estructura organizada alrededor del paciente de EC quede cubierto.

En el caso de los servicios que realizan EC, la estructura consta principalmente de las áreas habilitadas para la atención del paciente, el mantenimiento del instrumental requerido y el personal de soporte a los EC.

Dentro del personal de soporte, destacamos la figura del coordinador de EC. Como se ha comentado en la introducción, el coordinador tiene un papel clave en la supervisión de la correcta conducción de todo el EC, desde la firma de contratos hasta el cierre y conservación de la documentación del estudio. Ante la limitación de no poder recuperar de forma retrospectiva la actividad realizada por los coordinadores de EC en el periodo de 5 años de duración del estudio, y de la imposibilidad de trazar las partidas económicas de las cuentas de los IPs que se destinaron a la contratación de dicho personal, nos centramos en contabilizar únicamente el papel del coordinador en la atención directa del paciente de EC.

## Discusión

A través del PEC a nivel hospitalario, definimos una serie de actividades realizadas por los coordinadores durante los diferentes tipos de visitas que puede realizar un paciente y en función del tiempo de dedicación y costes de personal, se estableció un coste para cada una de estas visitas. Tras el estudio individualizado de los 318 pacientes incluidos, se pudo estimar el coste generado por la actividad de dichos profesionales en la realización de dichas visitas.

Si se analizan los costes totales generados por los pacientes de EC, es decir los centrados en los procedimientos reales (visitas médicas, enfermería, determinaciones analíticas, pruebas diagnósticas...) (Tabla 4) más los costes generados por la actividad de los coordinadores (621.902,57 € + 192.997,84€) se observa que estos últimos son los responsables del 23,68% de los costes.

Por otro lado, nuestros resultados muestran que el gasto atribuido a las tareas de los coordinadores, representaría el 13,28% de los ingresos que reciben las cuentas de los IPs. Obviamente el coste de estos profesionales en las cuentas de los IPs está infra estimado debido a la imposibilidad de cuantificar todas las actividades de los coordinadores no relacionadas con la actividad de atención directa de los pacientes y al hecho de que solo se han imputado las tareas relacionadas con los EC finalmente incluidos en el análisis, sin tener en cuenta que en este periodo había muchos más estudios activos en el centro.

Con las limitaciones expuestas, puede considerarse que los ingresos económicos de los servicios clínicos por la participación en EC, próximos al millón y medio de euros para los 62 estudios analizados, los pagos del promotor permiten compensar los costes no sólo de tratamiento de los pacientes, sino también de mantener las estructuras del personal de EC e instalaciones de los servicios. Esta realidad se confirma por la propia continuidad de la actividad, difícilmente sostenible si no se tratara de un sistema de autofinanciación efectivo, que cubre como mínimo el coste actual de nóminas de sus trabajadores y mantenimiento de las estructuras. Por otra parte, el hecho que los servicios están ampliando plantillas en el momento actual es otra evidencia de la sostenibilidad del modelo económico.

El Servicio de farmacia queda excluido en esta parte de la discusión puesto que se valorará de manera individual más adelante.

## Discusión

### 5.1.3.2. Fundación de Investigación

La Fundación de Investigación del centro recibe en concepto de canon, *overhead*, o gastos indirectos, un 25% de la facturación que se ingresa por parte de los promotores de los EC como pago por realización de ensayos clínicos. La Fundación agrupa unos 390 trabajadores (según datos de la memoria de 2018), entre equipo investigador (75,58%), soporte a la investigación (18,5%), administración y gerencia (5,9%). Cabe destacar que el coste de los contratos del personal del equipo investigador y personal de soporte corre a cargo de cuentas cuyos titulares son los servicios clínicos, y por tanto del porcentaje que reciben del promotor por paciente incluido. Así, la partida económica que dedica la fundación a la contratación de personal es proporcionalmente pequeña.

En este estudio hemos descrito que la fundación ha recibido más de medio millón de euros en concepto de canon por la realización de 62 EC en los últimos 5 años; esta cantidad solo tiene en cuenta los ingresos de los EC iniciados y finalizados en los 5 años de estudio (62 EC analizados de los 340 EC iniciados en el periodo de estudio), pero el ingreso total ha sido mucho mayor tal y como muestran las memorias publicadas hasta la fecha. Así, por ejemplo, según los informes publicados por nuestra institución, los ingresos recibidos por EC en 2020, correspondieron a 2.911,479€. En general, se estima que alrededor del 49% de los ingresos de la institución proceden de esta actividad.

Los costes que pueda generar la actividad de EC a nivel de Fundación, como las gestiones de secretaría, la actividad del CEIm o la gestión de la facturación, son menores que los ingresos. No obstante, el diferencial se utiliza para mantener en parte el resto de estructura que forma la Fundación, incluyendo por ejemplo el área de innovación, y para realizar una serie de actividades de docencia, fomento de la innovación, formación científico-médica de los profesionales, promoción de investigación propia y, en general, para el desarrollo de los conocimientos que sostienen el modelo asistencial.

Como se destaca de la misión principal de nuestra Fundación, el objetivo es el de facilitar y potenciar la actividad vinculada a la investigación y la innovación, mediante un modelo sostenible, promoviendo el conocimiento y resultados generados en la sociedad, aportando valor para poder contribuir al bienestar. A modo de ejemplo, según datos de 2020, se destinaron más de 290.000€ a becas internas de investigación, programas de intensificación del personal investigador, becas postdoctorales y subvención de procesos de innovación. La mayoría de

## Discusión

hospitales españoles siguen un modelo parecido, si bien el porcentaje del canon o *overhead* retenido por la fundación puede ser variable entre centros.

Así, la Fundación, mediante la reinversión del excedente de los cánones de investigación una vez cubiertos los costes de funcionamiento, garantiza que la actividad investigadora contratada por promotores privados redunde en el fomento y desarrollo de actividad investigadora propia del centro. A tal efecto, la Fundación transparenta los flujos económicos mediante las memorias, en las que se puede trazar el destino de los ingresos derivados de la facturación por los EC.

En este contexto, aunque sería posible establecer una cartera de servicios a partir de la cual tener un sistema de tarifas por actividad similar a la descrita para el servicio de farmacia, los objetivos de la gestión de los fondos de la Fundación y el modelo de gestión económica basado en cánones hacen discutible que este sea el modelo que debe seguir.

### 5.1.3.3. Centro Hospitalario

La realización de EC conlleva unos beneficios para el centro investigador y, por tanto, requiere de un ejercicio de trazabilidad y reparto equitativo de los ingresos que sea acorde a la actividad generada por cada uno de los servicios o participantes implicados. Resulta habitual evaluar los beneficios la realización de EC en un centro mediante la estimación de los costes evitados en medicación, y si bien es cierto, que es una partida importante, en nuestro caso un poco más de medio millón de euros, esta partida no es la única.

En general (tabla 3) hemos visto que el coste de los procedimientos teóricos que corresponden a un paciente de EC son, de media, un 50,44% superiores respecto a los procedimientos estándar. Analizando de manera individualizada a los pacientes incluidos, el exceso real respecto al tratamiento estándar, es decir el exceso generado en procedimientos, ha resultado en unos 251.320,53€. Si observamos el importe que finalmente ha ido a parar a las cuentas del hospital para cubrir estos gastos, vemos que ha sido un 32,99% inferior al valor estimado de lo que se debería haber ingresado en las cuentas del hospital: 168.415,59€ (tabla 5).

Esto indica que a pesar de que en nuestro centro los pagos recibidos del promotor en concepto de compensación por la ejecución de estos 62 EC (2.300.542,67€) ha sido suficiente para cubrir todos los gastos generados, el reparto de éstos no se ha repercutido de manera proporcionada

## Discusión

en función del origen de generación de los costes. Este hecho también se observa en el Servicio de Farmacia, y se procederá a discutir más adelante.

Cabe destacar en este punto que, en algunos casos, el propio servicio puede contratar profesionales médicos y de enfermería para ayudar a realizar los procedimientos extras generados en el EC. En este caso este gasto corre a cuenta de las cuentas de los IP, y por tanto, no repercutirían en la cuenta del hospital. Una limitación de este estudio ha sido no poder acceder a las cuentas de los investigadores para identificar de manera retroactiva en que EC se había dado estos casos. Todos los costes se imputaron a las cuentas del hospital en lugar de repartirlos con los costes del IP, lo que puede haber sobreestimado los costes del centro no compensados, así como sobreestimado los ingresos netos en las cuentas de los IPs.

En algunos países se proponen unas normas de buenas prácticas para mejorar la trazabilidad y garantizar el retorno proporcional de los ingresos de investigación garantizando la adecuada cobertura de los costes. Siguiendo esta línea de planteamiento, podríamos fijarnos en la situación que se plantea en Alemania, país que actualmente ostenta el puesto número uno en realización de EC a nivel de Europa. Según la vfa (*German Association of Research-Based Pharmaceutical Companies*), uno de los aspectos de mejora para poder seguir manteniendo esa posición, está relacionado con aumentar la transparencia de los costes estructurales que se exige a los promotores de EC<sup>100</sup>. En este texto se reflexiona sobre la magnitud de los ingresos en concepto de cánones o *overheads* que se recibe por la realización de EC, y el uso de esos beneficios destinados a actividades no relacionadas con los costes generados por EC. En este sentido, cuando se realiza un EC, a parte del coste generado por los procedimientos extra de los pacientes, la compensación por gastos generales para cubrir los costes estructurales para EC puede exceder en muchos casos los costes reales, aumentando para los promotores el coste de la investigación de una manera opaca, puesto que en ningún momento se definen los costes generados por los que el promotor está pagando, y restando competitividad a los centros alemanes en el contexto europeo.

Así pues, se propone abogar por un sistema en el que la percepción económica se centre en compensar los costes reales de la investigación, transparentando no sólo los procedimientos extras generados por los pacientes de EC, sino también aquellos costes estructurales dedicados a la actividad de dichos EC, detallando el método de cálculo de los costes de mantenimiento, instalaciones, calibraciones de material, espacios dedicados a la atención del paciente, costes de personal de EC, y formación de dicho personal, entre otros. Esto implicaría por parte del centro un estudio individualizado real y complejo, semejante al realizado en este trabajo en el

## Discusión

SF y descrito en la metodología. Aumentar la trazabilidad del sistema de remuneración, en base a costes reales documentados, puede resultar un elemento competitivo diferencial, que aumente el prestigio y profesionalidad de nuestro centro.

### 5.1.4. Limitaciones de la estimación del impacto a nivel hospitalario

#### 5.1.4.1. Validación del estudio

La metodología de este estudio se ha basado en la utilizada en evaluaciones económicas y valoración de costes. En este sentido nos hemos encontrado con una falta de bibliografía en la que verificar nuestra aproximación. Si bien es cierto que se encuentran publicaciones de estudios de coste evitado por la participación en EC, el enfoque de éstos se centra en el uso de medicamentos por parte de los pacientes incluidos y no tienen en cuenta los procedimientos extras realizados durante los estudios, el impacto que pueda generar, o la actividad ni los costes para el centro.

El planteamiento de la metodología utilizada fue consultado por distintos profesionales relacionados con el campo de economía entre ellos el Sr. M. Ruiz, Jefe del departamento de contabilidad de costes de nuestro centro hospitalario, el Dr. Miró, Doctor en economía y Profesor de la ESERP business school; y el Dr. A. Morón, farmacéutico responsable del área de consumos y facturación del servicio de farmacia.

#### 5.1.4.2. Alcance del estudio

Cuando se realiza un estudio de evaluación de costes, en la medida más amplia posible, se deberían estar identificando 3 grupos principales de costes: los directos, relacionados con los servicios sanitarios y clasificados a su vez en sanitarios y no sanitarios; los indirectos relacionados con la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo; y los costes intangibles, aquellos relacionados con el dolor y sufrimiento de los pacientes<sup>101</sup>.

En cuanto a los costes directos, los mencionados como costes sanitarios son referidos a todos aquellos relacionados con el medicamento y el cuidado sanitario incluyendo los costes de pruebas diagnósticas, consultas, y coste de hospitalizaciones, entre otros. Por otro lado, los

## Discusión

costes no sanitarios estarían incluyendo conceptos como el transporte al hospital, servicios sociales, fisioterapia, cuidados en domicilio, y otros análogos <sup>101</sup>.

Este estudio se ha centrado únicamente en el impacto económico de los EC sobre los costes directos y más concretamente sobre los costes sanitarios que implican la atención en nuestro centro hospitalario. Si bien es cierto que un análisis sobre todos los costes, directos, indirectos e intangibles sería la elección para evaluar el impacto de los EC a nivel sanitario global, la complejidad del cálculo de éstos, sobre todo teniendo en cuenta el carácter retroactivo del estudio, ha impedido crear una metodología más amplia y ha limitado los costes y objetivos del estudio.

### 5.1.4.3. Inclusión de Ensayos Clínicos

No se ha obtenido la colaboración de grandes servicios implicados en la realización de EC, como los servicios de Neumología, Dermatología o Cardiología. En total han supuesto el 77,27% de los EC excluidos (17 de 22EC) y el 78,64% de los pacientes excluidos (81 de 103 pacientes).

Tal y como se ha observado en los resultados, existen diferencias notables entre los diferentes servicios. Por lo tanto, la exclusión de los EC de algunos servicios puede haber repercutido tanto en los resultados de los beneficios obtenidos por los procedimientos asumidos por el promotor como en el coste evitado en medicación, tanto a nivel del centro sanitario como en medicación de dispensación de farmacia comunitaria.

### 5.1.4.4. Coste de procedimientos

Los costes de los procedimientos y determinaciones analíticas se obtuvieron a partir de los costes proporcionados por el departamento de contabilidad analítica referidos al año 2018. Previamente, repasamos las tablas de costes de los años 2015, 2016, 2017 y 2018 y tras comprobar que no había habido variación, se consideró el coste de 2018 como magnitud económica expresada en términos constantes, es decir que dicha unidad monetaria referida a este año determinado servía de base para el resto de periodos temporales.

Ahora bien, puesto que los costes referidos a las visitas de atención al paciente, presenciales y a domicilio tanto de profesionales médicos como de enfermería no constaban en la relación de

## Discusión

costes proporcionados, este valor se tuvo que extraer del *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya Núm 8134 del 15/05/2020* y dicho valor no se ajustó al coste de 2018<sup>102</sup>.

Por otro lado, destacar que este estudio se ha llevado a cabo en un periodo temporal que abarcaba del 2014 al 2019. En este caso, puesto que se estaba evaluando una serie de costes repartidos a lo largo del tiempo, se debería haber realizado un ajuste en la preferencia temporal, para poder homogeneizar las magnitudes. Esto se conseguiría aplicando un procedimiento de descuento, para expresar en 2021 los resultados obtenidos con un valor equivalente al momento actual.

Para poder obtener una metodología más sencilla, y no tener que entrar en la discusión de que tasa de descuento se debía aplicar y la complejidad que ello incorporaba en las bases de datos, se decidió no aplicar ninguna, lo que representa una limitación del estudio que se asumió desde el principio.

### 5.1.4.5. Acceso a las cuentas de los Investigadores

La restricción del acceso a las cuentas de los IPs fue una de las condiciones limitantes en el diseño del estudio. Así, únicamente se pudo obtener para cada EC las facturas recibidas por parte del promotor y el reparto de las cantidades a las cuentas de destino: fundación, centro hospitalario, servicio de farmacia y servicios implicados.

Este hecho ha impedido analizar los costes y la dedicación de los ingresos por concepto de ensayos clínicos de cada servicio, es decir, el porcentaje que destina a cada uno de los siguientes conceptos: pago de nóminas del personal contratado (IPs, coordinadores, CTAs u otros) mantenimiento de las instalaciones, calibraciones de equipos u otro aparataje, formación del equipo investigador, y otros conceptos. Por lo tanto, no se ha podido establecer si el pago de los promotores es suficiente para cubrir dichos costes. Si bien es cierto que de las tablas 3 y 4 se extrae que los servicios reciben una elevada cantidad en la realización de EC, y puede deducirse que probablemente los ingresos permiten cubrir los costes, la evaluación en este punto queda incompleta.

## Discusión

### 5.1.4.6. Valoración de los costes estructurales y actividad secundaria a la atención del paciente de Ensayo Clínico

Para evaluar el impacto de la realización de EC en nuestro centro, no sólo se intentó evaluar el coste generado propiamente por los procesos asistenciales realizados a los pacientes, sino que se pretendía identificar todos los costes generados por la realización de EC.

Inicialmente se planteó la idea de catalogar todas las estructuras e instalaciones y material y personal de los servicios contratados para la realización de EC, tal y como se procedió a realizar en el SF y descrito en el PEC del SF. Dado que en el SF el personal y las instalaciones fueron las mismas durante todo el periodo de estudio, ésto permitió al departamento de contabilidad de costes establecer el importe de cada una de las actividades, estructuras y mantenimiento de dicho servicio. Pero por la complejidad de la definición de las áreas específicas de ensayo clínico, los recursos utilizados y el personal contratado en los años que abarcaba el estudio fue imposible utilizar la misma metodología para el resto de servicios y estructuras diferentes a las del SF.

Por otra parte, la falta de bases de datos de registro de actividad del equipo investigador y la heterogeneidad de las memorias de actividad anuales del Área de ensayos clínicos impidió evaluar toda la actividad generada no relacionada con la asistencia al paciente, es decir la relativa a la gestión del EC con el promotor y monitor del estudio.

Durante la realización de un EC, la figura del coordinador no sólo se encarga de las actividades propias de las visitas programadas en los calendarios de los protocolos, como se describe en el PEC a nivel hospitalario; sino que se realizan tareas de monitorización de estudios, facturación, correspondencia con promotores, formación, y otras actividades de soporte. A diferencia de lo que se ha podido establecer con el SF, estas actividades no están contabilizadas, ya que los coordinadores no cuentan con ninguna base de datos donde quede registrada esta actividad, ni ninguna memoria anual que la describa. No se ha podido establecer ni asignar un coste a todas estas actividades, y por tanto, el coste atribuido a la actividad de un coordinador mostrada en los resultados (tabla 4) ha quedado limitada, y el coste de la actividad de un coordinador dentro del estudio ha quedado infravalorado.

La evaluación del coste de estas estructuras, instalaciones y mantenimiento, personal y actividad complementaria a la atención de los pacientes de EC necesitaría un estudio prospectivo que suplementara el presente estudio.

### **5.2. Discusión impacto económico de los Ensayos Clínicos en el Servicio de Farmacia**

#### **5.2.1. Sistema actual de percepción económica en el Servicio de Farmacia**

Tal y como se ha descrito en la introducción, el SF recibe un porcentaje fijo de la cantidad aportada por el promotor por cada paciente incluido, después de restarle el canon de la fundación. Los porcentajes establecidos son de un 5%, un 10% o un 15% según la complejidad del estudio. Como podemos ver en los resultados, el mayor volumen de EC realizados es de aquellos que por su complejidad se les aplica un 5% de facturación para el SF, llegando a alcanzar el 55% del total de EC iniciados en el periodo de estudio (figura 16) y superando las 2 terceras partes una vez obtenido los EC incluidos finalmente en el análisis (figura 17).

Tras realizar una consulta a la Red de entidades gestoras de investigación clínica hospitalaria y biosanitaria (REGIC), que reúne una gran parte de la investigación clínica del país y cuenta con representantes de prácticamente todas las comunidades autónomas<sup>103</sup>, para saber cómo facturaban los servicios de farmacia su actividad, se ha podido obtener información de 13 centros, la totalidad de los cuales factura por porcentajes fijos o variables según complejidad del estudio y tres de ellos solicitaban un pago inicial al abrir el estudio. Alguno de los centros manifestó la intención de querer cambiar el sistema actual a un pago por actividad realizada, aunque no habían podido llevarlo a cabo dada la complejidad que comportaba establecer los costes. Por tanto, hasta donde se ha podido obtener información, nuestro centro tiene el mismo sistema de pago que el resto de instituciones.

Nuestro estudio concluye que este sistema de pagos instaurado en nuestro centro es insuficiente, no cubre los costes generados para nuestro servicio, obteniendo un sobrecoste de cerca de un 40% respecto a la facturación al promotor (58.244€ de costes no compensados respecto a 149.128€ facturados a promotor) (tabla 14).

Este trabajo sirve como punto de partida para realizar un cambio de facturación en nuestro centro, y la metodología de evaluación de costes sería de utilidad para llevar a cabo estudios de evaluación en todos aquellos centros cuyo sistema se asemeja al nuestro, para poder tomar la decisión de valorar su sistema actual y cambiar esta política de facturación en caso de requerirlo.

## Discusión

### 5.2.2. Evaluación de los costes del Servicio de Farmacia

Según muestra la tabla 14, la infraestructura del AEC o costes indirectos, es la responsable del 57,50% del coste generado por la realización de EC (119.241,45€). La actividad relativa al manejo de medicación se encontraría en el segundo puesto con el 24,97 % (51.776.75€) y la actividad relativa a la monitorización del EC se encontraría en último lugar con el 17,53% (36.354,95€).

Es lógico encontrar un coste de infraestructuras tan elevado debido al gasto que comporta este concepto en el AEC. Tal y como se refleja en el protocolo de asignación de costes, donde todas las estimaciones se han realizado a partir de los datos del ejercicio 2018, encontramos que sólo las instalaciones (obviando el coste de personal de soporte), supusieron un total de 34.566,43€ en ese año. Si se considera que este estudio se ha llevado a cabo en 5 años (el gasto se ha mantenido más o menos constante según el departamento de contabilidad analítica del centro ya que no ha variado la estructura), se estaría hablando de un gasto total en instalaciones de unos 173.000 €, y puesto que se han incluido en la evaluación de este estudio el 52,14 % de los EC que se han llevado a cabo en estos 5 años (134 EC), esto representaría unos 90.114,68€ imputables a estos EC analizados. Al centrarse en nuestro coste total de 119.241,45€ en infraestructuras, encontramos que las instalaciones suponen un total del 75,57% del gasto, y el coste de personal de soporte rondaría el 24,43% (unos 29.126€) en 5 años.

En cuanto a los costes directos, el mayor coste se centra en la dispensación de medicación, seguidamente las visitas de monitorización, preparaciones de medicación y visitas de inicio.

Hemos comentado que el sistema actual de retribución al SF se basa en un porcentaje que se fija en función de la complejidad. Como muestra la tabla 16, con el sistema actual y basándonos en la información del coste medio por paciente extraído de las memorias económicas, las diferencias entre los EC clasificados con el 5% y el 15% son mucho mayores (313,3€ vs 1081,9€) que con el sistema planteado de facturación por cartera de servicios (565,0€ vs 851,5). Esto es debido precisamente al hecho de que, con el sistema nuevo planteado, se da más peso a aquellas actividades que generan un coste mayor al SF y no como en el sistema de porcentajes que se basa en la complejidad como la preparación o no en campana de flujo laminar o enmascaramiento de la medicación que hemos comprobado que tendría un peso similar a otras actividades dentro del manejo de medicación.

## Discusión

### 5.2.3. Impacto económico de los Ensayos Clínicos con inclusión de pacientes

El sistema actual basado en porcentajes tal y como muestran los resultados no consigue cubrir los costes generados por la actividad de los EC. Se puede ver claramente como los EC en un principio clasificados por su complejidad con un 5% de facturación al promotor son donde más se aprecia esta diferencia (tabla 17); en los EC del 10% ocurre lo contrario, se recupera casi el doble del coste del SF y en el caso de los EC del 15% casi un 30%. El problema está en que más de la mitad de los EC llevados a cabo en estos 5 años de estudio, se clasifican dentro del grupo de facturación del 5% y este volumen hace que en números globales los EC de mayor complejidad no lleguen a cubrir las pérdidas de éstos. Además, en la figura 16 se observa como el incremento o el descenso a nivel general en los diferentes grupos de facturación se hacen de forma paralela, no hay una tendencia que indique que esto vaya a cambiar; en 2018 quizás podría producirse un incremento en el número de EC del 15% y un descenso de los del 5% pero si se analiza a qué es debida esta subida, se ve que es a costa de EC de promotores no comerciales donde las memorias económicas son muy bajas o nulas.

Además, en los anexos donde se describen las actividades y los costes asociados por los diferentes servicios (anexo 8.6.1-8.6.18), se comprueba que en la mayoría de servicios los EC se clasifican con el 5%. La excepción se encuentra (15%) en aquellos servicios que utilizan en mayor medida fármacos que requieren prepararse y administrarse en hospital de día como son Oncología y Hematología. En el caso de Oncología que es el principal servicio en la realización de EC y que además aglutina el mayor número de EC de estas características de facturación (15%), se ve que ni siquiera pueden llegar a cubrir los costes generados por la totalidad de los EC (tabla 21).

Los únicos servicios que, a pesar de tener prácticamente la totalidad de sus EC con una clasificación del 5%, consiguieron cubrir todos los costes, fueron el servicio de Endocrinología y el de Neumología. Esto es debido a que, analizando en detalle todos los EC que llevaron a cabo, ambos servicios tuvieron 1 y 2 EC que tenían memorias económicas por pacientes inusualmente elevadas, lo cual permitió compensar el resto de EC.

### 5.2.4. Impacto económico de los Ensayos Clínicos sin inclusión de pacientes

Algunos estudios sugieren que alrededor de la mitad de los ensayos no logran alcanzar el objetivo de pacientes establecido <sup>104-107</sup>. Un reclutamiento reducido o retrasado puede tener

## Discusión

consecuencias considerables. Si no se alcanza el reclutamiento del número de pacientes preespecificado, los resultados corren un mayor riesgo de estar sujetos a un error tipo II (la probabilidad de concluir que no existen diferencias entre los grupos de intervención cuando sí que existen)<sup>108</sup>. Si los EC consiguen reclutar el número de pacientes necesario, pero el ritmo de reclutamiento es menor al esperado, puede generar un aumento de los costos del estudio, puede retrasar la disponibilidad de intervenciones beneficiosas para la población, o podría permitir el uso de intervenciones dañinas o ineficaces por períodos de tiempo más largos de lo que es éticamente apropiado. En el peor de los casos, los problemas de reclutamiento de participantes puede conducir a un cierre prematuro del EC antes de que se haya podido responder la pregunta de investigación<sup>109</sup>.

El bajo reclutamiento puede deberse a los estrictos criterios de selección de algunos EC, a la falta de espacios en los servicios para prestar atención a los pacientes de manera individualizada o al número de EC activos acumulados en el momento de la puesta en marcha de los EC entrantes entre otros. Además, algunos aspectos relacionados con el cronograma de las visitas o el tipo de control pueden hacer que la predisposición del paciente a participar en el estudio sea menor.

Según los datos de nuestro estudio, nuestro centro tiene un porcentaje de EC finalizados sin pacientes de un 34%, y solo se reclutaron un 46% de los pacientes a los que se había comprometido el centro. Estos datos contrastan con los últimos resultados del proyecto BEST de noviembre de 2020<sup>88</sup> donde se sitúa la tasa de no reclutamiento a nivel nacional en torno al 13,10%. Cabe destacar que, en este informe, la tasa de EC que finalizan sin reclutamiento en Oncología en el estudio BEST se sitúa en torno al 13% y en nuestro estudio, este servicio se sitúa en el 50% y solo se reclutaron un 40% de los pacientes previstos; por otro lado, si se analizan los datos del servicio de reumatología, la tasa de EC finalizados sin pacientes estaría en torno al 32% en estos últimos 5 años, por encima de la media notificada en el estudio BEST que se encontraría en un 15,80%<sup>88</sup>.

Los EC finalizados sin inclusión de pacientes suponen un coste no despreciable para el promotor, puesto que debe sufragar los costes de evaluación y aperturas de EC en cada centro. Pero como hemos podido comprobar, no es el único que debe soportar unos costes debido a la falta de reclutamiento. En el SF la actividad generada por los EC sin inclusión de pacientes se sitúa en torno al 57% como consecuencia de las actividades directas e indirectas que no acaban recibiendo compensación económica por parte del promotor.

## Discusión

En nuestro centro el 69% de los EC finalizados sin pacientes, comportaron la recepción, custodia, mantenimiento y destrucción de muestras del PI y las visitas de monitorización correspondientes para el control de dichas muestras, generando un total de 34.577,34 € en gastos; toda esta actividad fue la responsable del 16,67% del coste total del AEC (tabla 19).

Este efecto de los EC sin inclusión de pacientes se podría absorber por el resto de EC si el sistema actual de facturación compensara las pérdidas, pero como vemos en la tabla 21 donde se relacionan los costes y las facturaciones totales por servicios, ningún servicio salvo endocrinología y neumología llegarían a conseguir una facturación superior a la de su coste con el sistema actual de remuneración. Hay servicios en los que el gasto por este tipo de EC supone la mitad de los costes generados por sus servicios como anestesia y reanimación, oncología, digestivo o salud mental.

### 5.2.5. Cálculo de los costes de la actividad generada por el Área de Ensayos Clínicos y cartera de servicios

Para poder asignar un coste a cada EC, se procedió a utilizar un sistema de costes completos basados en la actividad, en el que se consideran todos los costes que se han tenido que realizar para la prestación del servicio.

Se creó un PEC, en el que se estableció por un lado los costes de la actividad directa y por otra la indirecta. Los costes directos hacían referencia a toda actividad generada por la realización de un EC, pudiendo distinguir 2 bloques principales de trabajo; el primero relacionado con la actividad generada en torno a la gestión de la medicación de estudio y el segundo, relacionado con la monitorización del EC en general.

Por otra parte, se establecieron los costes fijos o indirectos, es decir, aquellos costes que no dependían de la actividad propia de un EC. En este caso, los costes indirectos hacían referencia por un lado a las instalaciones y recursos necesarios para el correcto funcionamiento del área de EC y por otro a los costes de personal que realizaban actividades de soporte para el AEC y no de manera concreta para un EC.

No se ha tenido en cuenta el margen de beneficio que aplicaría cualquier empresa que decide establecer un precio a un producto o servicio, en este caso el protocolo únicamente se definió para poder cubrir los costes generados.

## Discusión

A partir del protocolo de asignación de costes se ha establecido la cartera de servicios que se utilizó para este estudio. De cara a la aplicación en nuestro centro a partir de la puesta en marcha de este nuevo sistema de facturación, se realizarían los ajustes en infraestructuras debidos al aumento de la jornada laboral de nuestro TEL y se añadirían los conceptos que no pudieron tenerse en cuenta por el carácter retroactivo del estudio: reetiquetado del PI, introducción de datos en CRD y visitas remotas. El precio de estas actividades se ha fijado en 20,20€/hora de actividad que es el precio de hora del farmacéutico ya que es el personal que lleva a cabo dichas actividades.

La cartera de servicios establecida se ha realizado a partir de los costes de personal para el SF con el convenio actual de oficinas y despachos que rige la fundación de nuestro centro. Durante el transcurso de 2021 entrará en vigor el convenio que regulará el salario del personal investigador donde se encuentra el personal del SF. En ese momento, se deberá volver a calcular la cartera de servicios (tanto la actividad directa como la indirecta) para adecuarla al nuevo coste que supondrá para el servicio.

### 5.2.6. Pago inicial por apertura de Ensayos Clínicos

En base a los datos resultantes, principalmente del impacto económico que suponían los EC sin inclusión de pacientes, se planteó no sólo instaurar un pago por actividad del EC una vez finalizado el EC sino, instaurar un pago inicial por apertura de EC. En caso de que el estudio incluyera pacientes, al finalizar el estudio se elaboraría una factura en función de los gastos generados y se descontaría del importe final el pago de apertura de inicio. En caso de no incluirse pacientes, el pago inicial no se reembolsaría y serviría para cubrir los gastos generado en el SF.

Se han establecido dos importes para el inicio de los estudios en base a si el servicio que lleva a cabo la investigación es Oncología. Esto es debido al elevado número de EC de promotor no comercial que se realizan en este servicio (representan el 20% EC de Oncología); así, este pago diferenciado en Oncología permitiría que la Industria compensara la pérdida producida por los promotores no comerciales y permitiría al centro contribuir en este tipo de investigación.

En todos los servicios de nuestro centro, los EC de promotor no comercial no realizarían un pago inicial de apertura de estudio. Al finalizar el estudio, se emitiría una factura en función de la actividad generada en caso de haberse incluido pacientes en el estudio, en caso de haber una

## Discusión

memoria económica que permitiera cubrir algún gasto, se adecuaría la factura a dicha memoria. En caso de no haber pacientes, no se realizará ningún cobro al promotor.

Únicamente los EC finalizados sin pacientes, correrían con este cargo, puesto que, en EC con inclusión de pacientes, al finalizar el EC se emitiría una factura por actividad realizada y se descontaría el pago inicial de apertura de estudio. Estaríamos hablando de una diferencia de 225€ respecto al resto de estudios, que para la industria farmacéutica este importe tiene muy poco impacto dentro del el coste de una investigación y para el servicio de farmacia, jugaría un papel importante en nuestra viabilidad.

### 5.2.7. Programa de facturación

Aunque todavía no disponemos de los resultados de la puesta en marcha de este programa y la aceptación de este sistema de pagos planteado, este trabajo ha permitido crear un programa sencillo de facturación adaptable a cualquier centro que quisiera incorporarlo.

Con una interfaz sencilla, únicamente se requiere realizar el cálculo de la cartera de servicios de manera individualizada para cada centro, e incorporarla al apartado configurado para ello. Una vez obtenido esto, con la finalización de un EC, sólo se debería introducir los datos de la actividad generada por cada EC dentro del periodo temporal del estudio, consiguiendo de manera rápida y automatizada una facturación de los servicios prestados por el AEC.

Además, dicho programa se ha creado en Microsoft Acces lo que implica que no se requiera de la adquisición de un programa informático específico para ello, obteniendo así una herramienta de fácil instauración en cualquier servicio.

### 5.2.8. Limitaciones del estudio a nivel del Servicio de Farmacia

#### 5.2.8.1. Validación del estudio

La gran limitación de esta parte del estudio ha sido la falta de publicaciones que puedan avalar los resultados que hemos obtenido en nuestro ámbito de estudio. Dada la novedad de lo que se pretendía realizar, se carecen de comparaciones que respalden nuestros resultados.

## Discusión

Si bien es cierto que se ha encontrado un artículo publicado en 1995 por A. Idoate<sup>110</sup> donde evaluaba los costes generados en el SF por la realización de EC y concluía que un EC tenía un coste promedio de 1.766 € por EC, se considera que la metodología no es comparable con la de nuestro trabajo. A diferencia de nuestro planteamiento, en este estudio únicamente se consideró el trabajo del farmacéutico; no se incluyó el papel de técnico de EC; no se contabilizó el coste de preparación de fármacos; el coste de las instalaciones se hizo a partir de una extrapolación del coste por m<sup>2</sup> del hospital sin contar costes como instalaciones, ordenadores, líneas teléfono u otros servicios; se estipuló un coste fijo por EC sin tener en cuenta el periodo que permaneció abierto el EC; y por último no tuvo en cuenta toda la actividad de monitorización que en nuestro caso se ha demostrado era el 17,53% de los costes generados en el servicio.

### 5.2.8.2. Inclusión de Ensayos clínicos

El número total de EC que se han podido incluir de promotores no comerciales ha sido muy bajo por tanto a pesar de haber evidenciado que los costes no están cubiertos debido a memorias económicas más reducidas o incluso nulas, esta extrapolación se debe hacer teniendo en cuenta esta limitación.

### 5.2.8.3. Cartera de servicios

Otra de las limitaciones que se han encontrado es que, debido al carácter retroactivo del estudio, hay actividades que no se han podido contabilizar, como son la actividad generada por la correspondencia del estudio, mantenimiento individualizado de los archivos, reetiquetado, mantenimiento y actividades relacionadas con el registro de temperaturas y los desvíos producidos, formaciones específicas de los EC y formación del personal del AEC, completar CRD, control periódico de caducidades y estocs, u otras actividades no registradas. Como consecuencia, esta actividad no se ha podido incluir en el cálculo del coste de cada estudio individualizado y se ha tenido que valorar de manera global en los gastos indirectos bajo la descripción de actividades de soporte por el personal de EC.

Como ya se ha comentado a principios de esta discusión, no hay publicaciones que validen nuestro resultado dado la novedad del estudio y no podemos comparar nuestra cartera de servicios con la de otros centros para ver si los precios establecidos se asemejan al resto.

### 5.2.8.4. Implementación del sistema de facturación propuesto

Tanto el pago por cartera de servicios como el pago inicial por apertura todavía no ha sido instaurado en el centro; actualmente se está trabajando con la dirección de la fundación de nuestro centro para realizar el cambio de facturación de un sistema basado en porcentajes a uno por actividad. Pero a día de hoy todavía no tenemos datos sobre la aceptación por parte de los promotores, por tanto, no podemos evaluar este punto.



## **6. Conclusiones**



1. Se ha obtenido información sobre 62 ensayos clínicos realizados en nuestra institución, que se iniciaron entre 2014 y 2018 y finalizaron antes del 31 de diciembre de 2019, y que incluyeron un total de 318 pacientes.
2. La participación en 62 ensayos clínicos ha supuesto un beneficio económico para nuestra institución valorado en 2.818.334,31€, procedente del coste evitado en medicación (593.023€) y del reembolso por parte del promotor por paciente reclutado (2.300.543€). Los beneficios permiten cubrir los costes generados por los pacientes de EC, y generan un excedente que ayuda en parte a mantener las estructuras de soporte del Instituto de Investigación y el personal e instalaciones de los servicios que llevan a cabo dicha investigación.
3. Un 87,3% (517.791€) del ahorro en medicación correspondió al consumo de fármacos cuyo circuito sigue el nivel hospitalario, y un 12,7% (75.234€) a fármacos de dispensación y facturación a través de la farmacia comunitaria. El coste evitado en medicación hospitalaria se produce principalmente a expensas de los EC realizados en los servicios de Reumatología, Onco-Hematología y Digestivo; los principales servicios con ahorro en medicación dispensada en atención primaria son Oncología, Endocrinología y Salud Mental.
4. El impacto potencial derivado de la continuación de los tratamientos una vez finalizado el EC es mayor para los EC con fármacos biológicos en los servicios de digestivo y reumatología. Estas consideraciones deben tenerse en cuenta en la evaluación y en la contratación del EC, puesto que estos pacientes requerirán continuar estos tratamientos, aunque no sean el estándar del centro.
5. La participación de un paciente en un EC implica procedimientos adicionales a los de la práctica clínica habitual, que comportan costes extras para el centro. La inclusión de los 318 pacientes ha comportado un coste extra para el centro de 251.321€ (790€ promedio por paciente).
6. La facturación a promotores comerciales compensa tanto los costes de los procedimientos habituales de práctica clínica de los pacientes incluidos en estudios de promoción comercial como los procedimientos adicionales generados por la inclusión en EC (251.321€) tanto de los pacientes en EC con promotores comerciales como de promotores no comerciales, compensando la totalidad de los costes de los procedimientos estándar de todos los pacientes (368.951€).
7. Si bien los presupuestos del promotor aportan previsiones suficientes para cubrir todos los costes del EC, la cantidad asignada a las cuentas del centro hospitalario no equivale, en muchos casos, a los costes asistenciales extraordinarios que representa la participación del

paciente en el EC. La dificultad de trazar los costes de los procedimientos realizados y los estándares, y la falta de información sobre qué porcentaje de dichos costes está cubierto a cargo de las cuentas del IP, dificulta concluir sobre la distribución óptima de los ingresos del promotor.

8. En el servicio de farmacia, el sistema actual de remuneración basado en porcentajes no llega a cubrir los costes generados por la actividad de ensayos clínicos en el SF. Los EC catalogados con la retribución del 5%, que representan el 67% de los EC, son los responsables de dicho déficit.
9. Se ha establecido el coste unitario de las diferentes actividades del SF en relación a los EC dando lugar a una cartera de servicios. Se propone un sistema de facturación en el Servicio de Farmacia basado en costes directos e indirectos basado en dicha cartera de servicios. El coste medio por paciente incluido en EC para el servicio de farmacia en los EC con mayor repercusión (5%), se situaría en 565€, en vez de la retribución media extraída de las memorias económicas, que es actualmente de 313€.
10. Los EC finalizados sin inclusión de pacientes representan el 57,4% del déficit para el SF. Se propone un pago inicial de apertura de ensayos clínicos en el Servicio de Farmacia destinado a cubrir los costes generados por este tipo de ensayos clínicos, que sería reembolsable en la factura final en caso de incluir pacientes. Debido al mayor número de ensayos clínicos llevados a cabo por promotores no comerciales e institutos de investigación en el servicio de Oncología, se propone un pago de apertura inicial superior para los EC con promotores de la industria farmacéutica, destinado a compensar los costes no cubiertos en este tipo de investigación.

## **7. Bibliografía**



1. Comisión interministerial de ciencia y tecnología. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica(2004-2007). 2004. p. 27845–67.
2. Presidencia de Gobierno. Oficina de Ciencia y Tecnología. Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación (2000-2003). 1999. p. 80.
3. JA G. «Gestión de investigación biomédica». In: Reflexiones sobre la ciencia en España El caso particular de la biomedicina. 2003. p. 137–66.
4. Lewison G. The returns to society from medical research. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;131(SUPPL. 5):42–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(08\)76406-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(08)76406-6)
5. D'Empaire G. Calidad de atención médica y principios éticos. *Acta Bioeth.* 2010;16(2):127–32.
6. Proceso de investigación de un fármaco | MSD Salud [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.msdsalud.es/informacion-practica/proceso-investigacion-farmaco.html>
7. Marovac J. Investigation and development of new medications: From the molecule to drug. *Rev Med Chil.* 2001;129(1):99–106.
8. Karlberg Johan, A SM. Ethics\_Committee\_Guide\_Spanish. 2010. 33 p.
9. Society A cancer. Tipos y fases de los estudios clínicos [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/estudios-clinicos/lo-que-usted-necesita-saber/fases-de-los-estudios-clinicos.html>
10. Calvo Fet B, Peinado García V. Enfermería en urgencias (y 6): potencialidad de la enfermería específica de investigación en un servicio de urgencias. *Emergencias.* 2013;25(4):318–21.
11. Masters GA, Krilov L, Bailey HH, Brose MS, Burstein H, Diller LR, et al. Clinical cancer advances 2015: Annual report on progress against cancer from the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):786–809.
12. Chopra SS. Industry Funding of Clinical Trials: Benefit or Bias? *J Am Med Assoc.* 2003;290(1):113–4.
13. Lema Spinelli S. Acceso a los medicamentos: las patentes y los medicamentos genéricos. Las consecuencias de considerar al medicamento como un bien de mercado y no social. *Rev Bioética y Derecho.* 2015;0(34):81–9.
14. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Bol Of Del Estado* [Internet]. 2015;121923–64. Available from: [https://www.boe.es/diario\\_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082](https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082)
15. Artiles L, Otero J, Barrios I. Ciencia e investigación científica. In: Metodología de la

Investigación para las Ciencias de la Salud. 2005. p. 2–103.

16. Carrasco Mallén M. Políticas y gestión de la investigación. *Rev la Fund Educ Médica*. 2004;7(S01):66.
17. Molina De salazar DI, Giraldo GC. Impacto de la investigación clínica en el desarrollo de un país. *Acta Médica Colomb*. 2012;37(4):215–9.
18. Martínez Nieto C. Ensayos Clínicos En España. *Soc Española Farm Hosp*. 2017;25–49.
19. A. Muñoz. Investigación Biomédica. Gestión de Riesgos en el contexto de Ensayos clínicos en Hospitales Universitarios | Prevención Integral & ORP Conference [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.prevencionintegral.com/canal-orp/papers/orp-2008/investigacion-biomedica-gestion-riesgos-en-contexto-ensayos-clinicos-en>
20. Gelber RD, Goldhirsch A. Can a clinical trial be the treatment of choice for patients with cancer? *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(12):886–7.
21. Miravet A, Levante Z. Ensayos Clínicos E Investigacion [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.yumpu.com/es/document/read/57691722/ensayos-clinicos-e-investigacion>
22. Marañón Cardonne T, León Robaina R. La investigación clínica. Un primer acercamiento. *Humanidad med*. 2015;15(1):163–84.
23. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2019;30(1):36–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.11.005>
24. Tipos de estudios clínico epidemiológicos [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos\\_estudios/6tipos\\_estudios.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/6tipos_estudios/6tipos_estudios.asp)
25. Jefatura del Estado. LEY 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. *Boe*. 1990;306:38228–46.
26. Fierro Elena GM. Preparación de un proyecto de investigación - Preparation of a research project. *Cienc enferm* [Internet]. 2003;9(2):23–8. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95532003000200003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532003000200003)
27. Pascual J, De Pablo I, Gálvez MÁ, Hernández D. El ensayo clínico (I): Conceptos generales. *Nefrología*. 2005;25(5):493–9.
28. Salgado A. Evaluación Del Rigor Metodológico Y Retos. *Liberabit*. 2007;13(1729–4827):71–8.
29. ¿CUÁNTO TIEMPO SE TARDA (Y POR QUÉ) EN DESARROLLAR UN MEDICAMENTO? - FarmaIndustria [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/cuanto-tiempo-se-tarda-y-por-que-en-desarrollar-un-medicamento/>
30. Farmaindustria. ¿CUÁNTO TIEMPO SE TARDA (Y POR QUÉ) EN DESARROLLAR UN

MEDICAMENTO? - FarmaIndustria [Internet]. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/cuanto-tiempo-se-tarda-y-por-que-en-desarrollar-un-medicamento/>

31. Bioef • La crisis del COVID-19 ha proporcionado al ensayo clínico un papel decisivo y es importante conocer en detalle cómo es este proceso [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://www.bioef.org/es/2020/05/20/la-tesis-del-covid-19-ha-proporcionado-al-ensayo-clinico-un-papel-decisivo-y-es-importante-conocer-en-detalle-como-es-este-proceso-2/>
32. Salud M. Principios BPL en los estudios multicentricos. Agencia Española Medicam Y Prod Sanit. 2003;7:2–16.
33. Idoate a., Idiopie Á. Investigación y ensayos clínicos. Farm Hosp. 2002;Tomo I:325–62.
34. Zurita-Cruz JN, Márquez-González H, Miranda-Navales G, Villasís-Keever MÁ. Experimental studies: Research designs for the evaluation of interventions in clinical settings. Rev Alerg Mex. 2018;65(2):178–86.
35. García-Alonso F, Guallar E, Bakke OM, Carné X. El placebo en ensayos clínicos con medicamentos. Med Clin (Barc). 1997;109(20):797–801.
36. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Salud Publica Mex. 2004;46(6):559–84.
37. World Medical Association (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. World Med Assoc Inc [Internet]. 2013;1–8. Available from: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
38. Perdana. Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación. J Chem Inf Model [Internet]. 2018;53(9):1689–99. Available from: [https://medicina.unmsm.edu.pe/etica/images/Postgrado/Instituto\\_Etica/Belmont\\_report.pdf](https://medicina.unmsm.edu.pe/etica/images/Postgrado/Instituto_Etica/Belmont_report.pdf)
39. ICH GCP - ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice ICH E6(R2) ICH Consensus Guideline - ICH GCP [Internet]. [cited 2021 May 31]. Available from: <https://ichgcp.net/es>
40. Sanidad M DE, Sociales Igualdad SE. Real Decreto Legislativo 1/2015. Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 2015; Available from: <http://www.boe.es>
41. Ceballos LS, Martín MF, Guil PMP, Ramírez-Navarro Á. News introduced by the new Real Legislative Decree 1090/2015 of clinical trials with medicines in Spain. Ars Pharm. 2016;57(4):147–51.
42. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002 de 14 de noviembre. BOE. 2002.
43. Jefatura del Estado. Ley 26/2011, 1 Agosto, de adaptación normativa a la convención internacional sobre los derechos de las personas con discapacidad. Vol. 184, BOE. 2011.

p. 1.

44. Jefatura del Estado. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Vol. 23, BOE. 2000. p. 301–9.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España sustanciales en la legislación nacional con el objetivo de hacer posible la aplicación de Productos Sanitarios ( en. 2020. p. 1–50.
46. España, Sanitarios P. Memorando de Colaboración e Intercambio de Información entre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y los Comité de Ética de la Investigación con medicamentos. 2015;1–20.
47. Presidencia MDELA. Real Decreto 824/2010. 2010. p. 59986–60013.
48. BOE. Artículo único. Modificación de la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los. Vol. 2007. 2008. p. 4–6.
49. Boletín Oficial del Estado. Resolución del 16 de octubre de 2009. Boletín Oficial del Estado. 2021. p. 26798–800.
50. WHO | Assessing national medicines regulatory systems [Internet]. [cited 2021 Apr 4]. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/regulation\\_legislation/assessment/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/regulation_legislation/assessment/en/)
51. AEMPS. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España 2ª Edición [Internet]. 2014. p. 48. Available from: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/v2/docs/reg\\_med-PS-v2-light.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf)
52. Ministerio de Sanidad y Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Normas de buena práctica clínica E6 (R2) [Internet]. Vol. 6. 2020. 62 p. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice>
53. Ministerio de Sanidad y Consumo. FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL PROMOTOR EN LA APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS BPL. Diseño de modelos financieros. 2005. p. 21–127.
54. Sanidad M De. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Cuad Bioética. 2008;XIX(1):97–130.
55. Valdespino Gómez JL, García García MDL. Declaración de Helsinki. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 1969 [cited 2021 Jan 20];34(4):234–5. Available from: <http://declaraciondehelsinki.blogspot.com/>
56. R: Mendez, AM. Rivas MP. El coordinador de la investigación clínica: un profesional necesario en instituciones de salud que ejecutan ensayos clínicos [Internet]. Acta Médica del centro. 2009 [cited 2021 Jan 20]. Available from: [http://www.actamedica.sld.cu/r2\\_09/coordinador.htm](http://www.actamedica.sld.cu/r2_09/coordinador.htm)

57. Rol del Coordinador de Centro | Ensayos Clínicos [Internet]. [cited 2021 Jan 20]. Available from: <http://www.e-clinicos.es/index.php/2006/10/23/coordinador-centro/>
58. Santos PM, Oliveira MGG, Costa LA, Noblat L. La investigación clínica con medicamentos: Una oportunidad práctica para el farmacéutico hospitalario. *Farm Hosp*. 2006;30(2):124–9.
59. Bonilla C. Servicio de Farmacia y los Ensayos Clínicos. In: *Formación continuada para farmacéuticos de hospital*. 2007. p. 9–11.
60. Tempone Pérez SG. El placebo en la práctica y en la investigación clínica. *An Med Interna*. 2007;24(5):249–52.
61. Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2010;31(6):524–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2010.09.004>
62. Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical trials: Considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev*. 2008;33(2):103–12.
63. Grossi F, Genova C, Gaitan ND, Dal Bello MG, Rijavec E, Barletta G, et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the national health service: A retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer* [Internet]. 2013;81(2):236–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.03.021>
64. Mañes-Sevilla M, Romero-Jiménez R, Herranz-Alonso A, Sánchez-Fresneda M, Gonzalez-Haba E, Collado-Borrel R, et al. Drug cost avoidance in clinical trials of breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1099–104.
65. Shen LJ, Chou H, Huang CF, Chou GM, Chan WK, Wu FLL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2011;32(4):485–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2011.04.003>
66. LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Heal Pharm*. 2004;61(1):27–32.
67. M.S. M, S.A. M, E. N. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2000;57(1):40–3. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30038912%5Cnhttp://novacat.nova.edu:4550/resserv?sid=EMBASE&issn=10792082&id=doi:&atitle=Costs+and+savings+of+investigational+drug+services&stitle=Am.+J.+Health-Syst.+Pharm.&title=A>
68. Calvin-Lamas M, Portela-Pereira P, Rabuñal-Alvarez MT, Martínez-Breijo S, Martín-Herranz MI, Gómez-Veiga F. Coste evitado en medicamentos de ensayos clínicos en cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*. 2015;39(9):553–7.
69. About the Results Database - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Mar 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/results>
70. Search of: Phase 1, 2, 3, 4 - Results on Map - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?phase=0123&map=>

71. Chu SH, Kim EJ, Jeong SH, Park GL. Factors associated with willingness to participate in clinical trials: A nationwide survey study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1–8.
72. Research and Markets: The New 2015 Trends of Global Clinical Development Outsourcing Market | Business Wire [Internet]. [cited 2021 Jan 19]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20150130005621/en/Research-and-Markets-The-New-2015-Trends-of-Global-Clinical-Development-Outsourcing-Market>
73. Sertkaya, Aylin; Birkenbach A. Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. *Erg*. 2011;679–715.
74. Search of: Interventional Studies | Phase 1, 2, 3, 4 - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?age\\_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=0&phase=1&phase=2&phase=3&Search=Apply](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?age_v=&gndr=&type=Intr&rslt=&phase=0&phase=1&phase=2&phase=3&Search=Apply)
75. Search of: ALL - Results by Topic - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?brwse=spns\\_cat\\_INDUSTRY](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/browse?brwse=spns_cat_INDUSTRY)
76. How Orphan Drugs Became a Highly Profitable Industry | The Scientist Magazine® [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.the-scientist.com/features/how-orphan-drugs-became-a-highly-profitable-industry-64278>
77. Redes europeas de referencia (RER) [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/ern/overview\\_es](https://ec.europa.eu/health/ern/overview_es)
78. Europea DO de la U. REGLAMENTO (UE) No 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO. Vol. 2014. 2014.
79. Spain Accelerates Clinical Trial Timelines - Sofpromed [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.sofpromed.com/spain-accelerates-clinical-trial-timelines/>
80. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
81. Fullman N, Yearwood J, Abay SM, Abbafati C, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Measuring performance on the Healthcare Access and Quality Index for 195 countries and territories and selected subnational locations: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;391(10136):2236–71.
82. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria 2019. 2020. p. 143.
83. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Grupos Cooperativos NACIONALES DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA-text. 2019; Available from: [https://seom.org/images/Dossier\\_grupos\\_2019.pdf](https://seom.org/images/Dossier_grupos_2019.pdf)
84. Rodés J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2003;121(5):189–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775303738986>

85. Gobierno de España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. [Internet]. Boletín Oficial del Estado (BOE). 2018. p. 119778–857. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
86. Translarna (ataluren), 125 mg, 250 mg, 1,000 mg Granules for oral suspension Withdrawal letter for the Variation EMEA/H/C/002720/II/012 [Internet]. Vol. 11. 2017 [cited 2021 May 31]. p. 92–105. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-translarna\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-translarna_en.pdf)
87. El ensayo clínico, una apuesta de valor para sistema sanitario, profesionales, pacientes e industria - FarmaIndustria [Internet]. [cited 2021 Apr 8]. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/otra-noticia/el-ensayo-clinico-una-apuesta-de-valor-para-sistema-sanitario-profesionales-pacientes-e-industria/>
88. Farmaindustria. BDMetrics Proyecto Best 28ª Publicación. Noviembre 2020. 2020.
89. Search of: Phase 1, 2, 3, 4 - Results on Map - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/map?phase=0123&map=>
90. Best P. BDMetrics Datos y Análisis 26ª Publicación. 2019;
91. 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(22).
92. Brown ML. Cancer patient care in clinical trials sponsored by the National Cancer Institute: What does it cost? *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):818–9.
93. Meropol NJ, Schrag D, Smith TJ, Mulvey TM, Langdon RM, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology guidance statement: The cost of cancer care. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3868–74.
94. Martin PJ, Davenport-Ennis N, Petrelli NJ, Stewart FM, Appelbaum FR, Benson A. Responsibility for costs associated with clinical trials. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3357–9.
95. Wagner JL, Alberts SR, Sloan JA, Cha S, Killian J, O’Connell MJ, et al. Incremental costs of enrolling cancer patients in clinical trials: A population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(10):847–53.
96. Misha Eliasziw BJ. A Comparison of Incremental Costs of Breast Cancer Clinical Trials to Standard of Care. *J Clin Trials*. 2014;05(02).
97. Tang PA, Hay AE, O’Callaghan CJ, Mittmann N, Chambers CR, Pater JL, et al. Estimation of drug cost avoidance and pathology cost avoidance through participation in NCIC clinical trials group phase III clinical trials in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(February):S7–13.
98. D’Ambrosio F, De Feo G, Botti G, Capasso A, Pignata S, Maiolino P, et al. Clinical trials and drug cost savings for Italian health service. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1–7.
99. Valor L, Ana SD, Casado MA, Carreño L. El valor de las terapias biológicas en el tratamiento de las enfermedades reumáticas crónicas . Una revisión sistemática de su

evidencia farmacoeconómica en España. *PharmacoEcon Span Res Artic* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40277-015-0050-6>

100. BfArM. Position paper “Cost development for clinical trials in Germany” [Internet]. [cited 2021 Feb 27]. Available from: <https://www.vfa.de/embed/position-paper-cost-development-for-clinical-trials-in-germany>
101. Sacristan JA, BAdia X, Rovira J. Capítulo 2 Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. In: *Farmacoeconomía Evaluación de la eficiencia en los tratamientos farmacológicos*. 1995. p. 31–50.
102. Salut D De. ORDRE SLT/63/2020, de 8 de març, per la qual s’aproven els preus públics del Servei Català de la Salut. Vol. 8134, Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. 2020. p. 1–173.
103. REGIC Red de entidades gestoras de investigación clínica hospitalaria y biosanitaria [Internet]. [cited 2020 Jan 26]. Available from: <http://regic.org/>
104. Charlson ME, Horwitz RI. Applying results of randomised trials to clinical practice: Impact of losses before randomisation. *Br Med J*. 1984;289(6454):1281–4.
105. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, Entwistle VA, Grant AM, Cook JA, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006;7:1–8.
106. Bower P, Wilson S, Mathers N. Short report: How often do UK primary care trials face recruitment delays? *Fam Pract*. 2007;24(6):601–3.
107. McRae AD, Bennett C, Brown JB, Weijer C, Boruch R, Brehaut J, et al. Researchers’ perceptions of ethical challenges in cluster randomized trials: A qualitative analysis. *Trials* [Internet]. 2013;14(1):1. Available from: *Trials*
108. Thoma A, Farrokhyar F, McKnight L, Bhandari M. How to optimize patient recruitment. *Can J Surg* [Internet]. 2009;52(3):205–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878987/pdf/1530205.pdf%0Ahttps://search-proquest-com.kuleuven.ezproxy.kuleuven.be/docview/195958080/fulltextPDF/F90E762F78D541CAPQ/1?accountid=17215>
109. Houghton C, Dowling M, Meskell P, Hunter A, Gardner H, Conway A, et al. Factors that impact on recruitment to randomised trials in health care: A qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(5).
110. Idoate A, Ortega A, Carrera FJ, Aldaz A, Giráldez J. Cost-evaluation model for clinical trials in a hospital pharmacy service. *Pharm World Sci*. 1995;17(5):172–6.

## **8. Anexos**



# Anexos

## 8.1. Anexo 1. Formulario de extracción de datos EC a nivel hospitalario por EC

FORMULARIO EXTRACCIÓN DATOS EC PARA CÁLCULO DE IMPACTO ECONÓMICO A NIVEL HOSPITALARIO POR ENSAYO CLÍNICO

Código interno:	Código de estudio:	Fase:
Título de estudio:		
Servicio:	Oncología	Patología:
Fecha inicio:	Fecha finalización:	Tipo promotor:
		Periodo tratamiento

### Valoración Recursos Sanitarios

Procedimientos	Procedimiento estándar		Procedimiento por protocolo		Procedimiento asumido por el promotor	
	Cantidad	Coste	Cantidad	Coste	Cantidad	Coste
Visitas						
Técnicas de imagen						
Biopsia						
Radiografía						
RMN						
Pruebas analíticas						
Serología del VIH, VHB, VHC						
Bioquímica						
Hematología						
Urianálisis						
TSH, T3 libre y T4 libre						
Biomarcadores en sangre						
Prueba de embarazo en suero						
Prueba de embarazo urinaria						
Farmacocinética del fármaco						
Otras pruebas						
ECG						
Actividad coordinador						
Visita screening						
Visita randomización						
Visita seguimiento						
Visita follow up						
Visita fin estudio						
Total		0		0		0

Coste teórico para el centro de un paciente dentro del EC

0

Ahorro teórico para el centro de un paciente dentro del EC

0

### Valoración de los costes de medicación

#### Medicación por procedimiento estándar

Fármaco	Pauta de tratamiento

#### Medicación EC

Fármaco	Aporta promotor?	Facturación hospitalaria?	Indicación aprobada?	Ahorro por ciclo al hospita	Nº ciclos/Nº días tto	Coste total ahorrado
						0

Ahorro teórico para el centro de un paciente dentro del EC

0



### **8.3. Anexo 3. Memoria actividad Área EC del SF en 2018**

Els assaigs clínics amb medicaments (ACm) són el mètode acceptat des del punt de vista científic, ètic i legal per a la valoració clínica de l'eficàcia i seguretat de nous medicaments o per a establir la utilització de medicaments coneguts en noves indicacions. L'activitat del Servei de Farmàcia (SF) opera dins del marc normatiu de Bones Pràctiques Clíniques (BPC) segons la Conferència Internacional d'Harmonització (ICH). El compliment d'aquesta norma de qualitat ètica i científica aplicable al disseny, realització, registre i comunicació dels ACm proporciona una garantia pública de la protecció dels drets, seguretat i benestar dels subjectes.

El SF contribueix activament al desenvolupament dels ACm a través de la gestió de medicaments en fase d'investigació clínica (MIC). Les principals funcions del SF en relació a la gestió i traçabilitat dels MIC són:

- ✓ validació de les condicions de temperatura durant el seu transport.
- ✓ recepció i confirmació.
- ✓ custòdia, control i registre.
- ✓ validació, dispensació i informació dels MIC a pacients i equip investigador.
- ✓ preparacions.
- ✓ comptabilitat, destrucció i/o devolucions.
- ✓ registre de la traçabilitat i arxiu de tota documentació relativa de cada ACm.
- ✓ atenció a les visites de monitorització, auditories, inspeccions.

Aquestes activitats es registren amb la bases de dades de Gestió d'investigació Clínica (GEIC) i LUG-TRIALS especialitzada en la seguretat, racionalització i automatització dels processos crítics en la gestió dels MIC. El disseny i manteniment dels diferents registres permeten generar dades estadístiques d'informes descriptius i fitxers classificats que proporcionen informació creuada de la situació i desenvolupament de cada ACm.

A continuació es presenten les dades anuals relatives a l'activitat generada en l'àrea d'ACm durant el 2018.

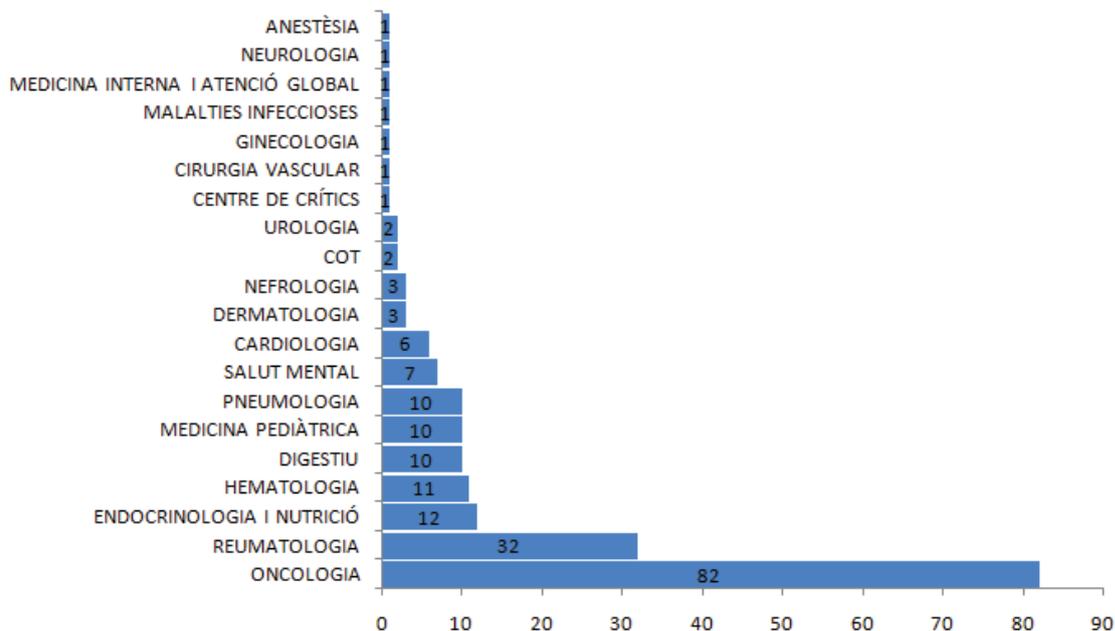
## Informe 2018 Activitat AC Ceim

### *Informe Mensual 2018 CEIm*

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
<b>01 Projectes Nous</b>													
AC Sense medicaments	1	2	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	9
ACm CEIm	2	3	4	5	1	5	2	1	1	9	5	2	40
ACm Participant	6	3	5	2	2	7	4	2	1	3	5	5	45
<b>01 Projectes Nous - Investigadors</b>													
AC Sense medicaments	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	4
<b>02 Projectes Aprovats</b>													
AC Sense medicaments	1	1	3	2	2	0	0	0	1	3	0	0	13
ACm CEIm	2	2	3	4	4	5	3	1	2	1	3	1	31
ACm Participant	0	5	3	1	6	4	3	0	1	4	3	1	31
<b>03 Pressupost zero (data fi)</b>													
AC Sense medicaments	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
ACm Participant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
<b>04 Exempció Taxes (data fi)</b>													
AC Sense medicaments	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
ACm Participant	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	2	0	6

### Descripció general dels acm gestionats en el servei de farmàcia any 2018

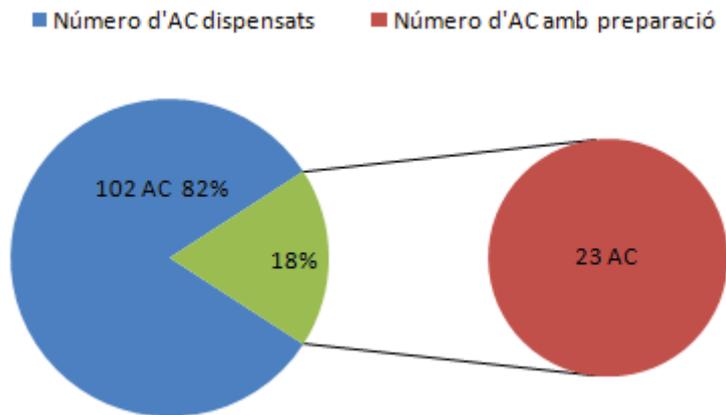
✓ Distribució per serveis dels 197 AC amb medicaments en actiu durant el 2018.



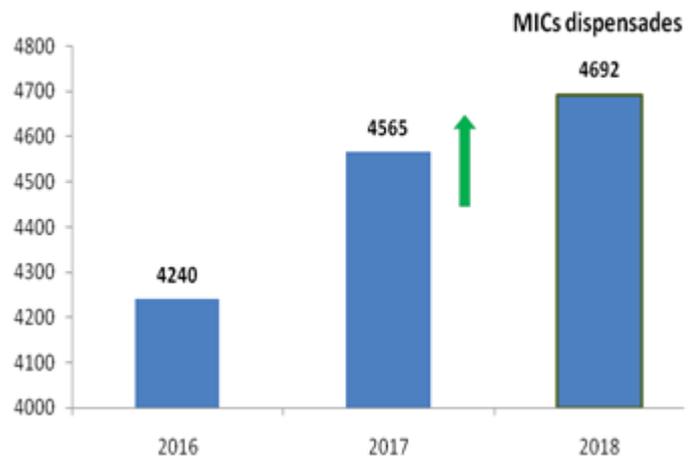
## Anexos

### Gestió de medicaments en fase d'investigació clínica

Número d'AC dispensats i amb preparació durant el 2018.

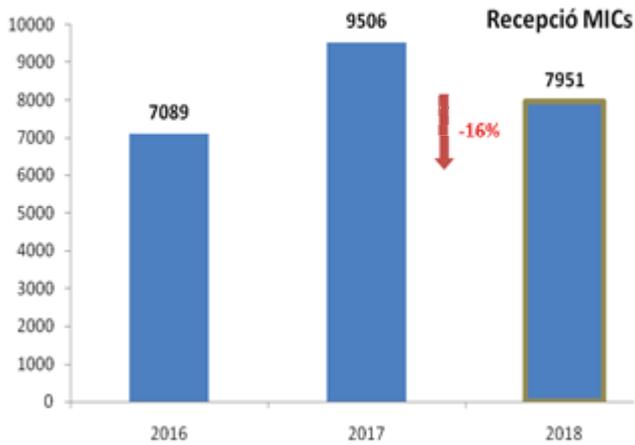


- **Recepcions**
- ✓ 7951 MICs recepcionats durant el 2018. Suposa un 16% menys respecte l'any 2017.



## Anexos

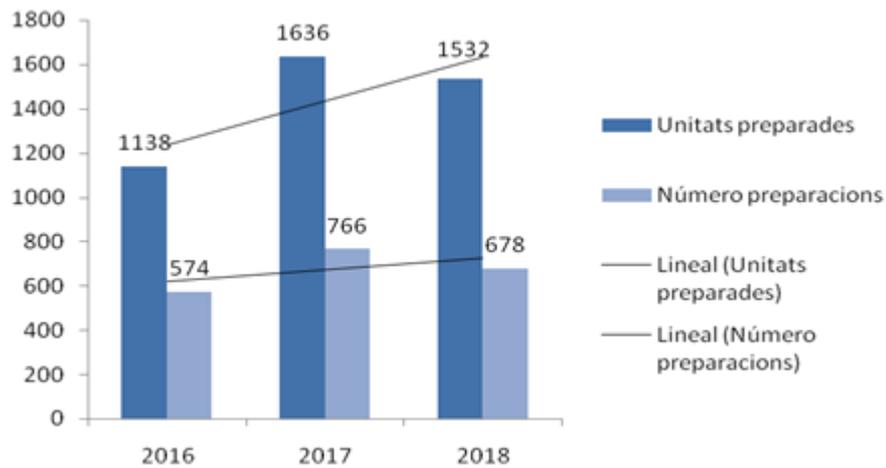
- Dispensacions



✓**4692** dispensacions. Augment respecte l'any 2017 d'un 0.8%.

- Preparacions

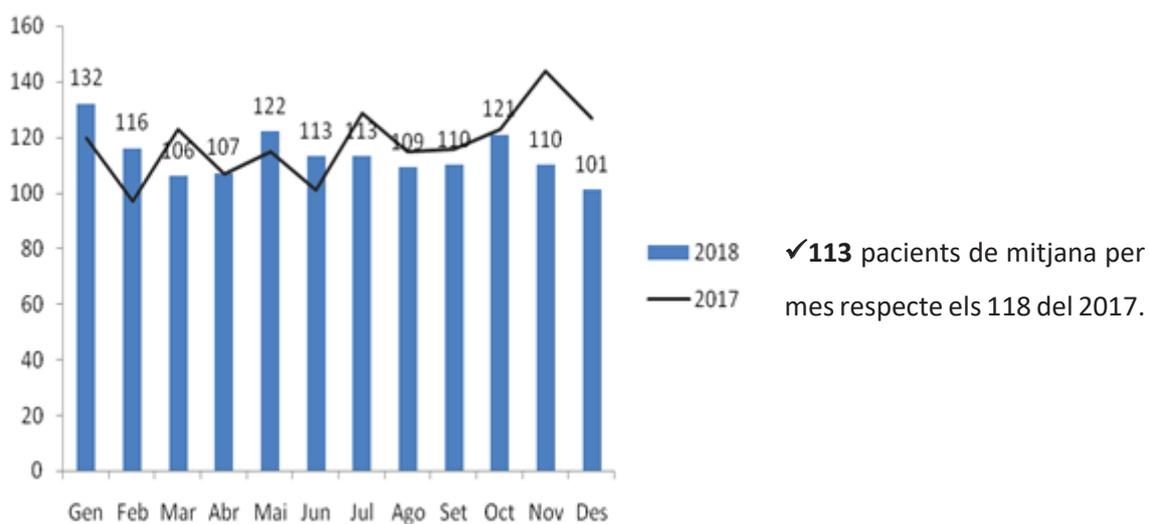
✓**1532** unitats preparades i **678** preparacions. Un **-6%;11%** menys respecte el 2017.



### Dades d'activitatde pacients en AC

✓**320** pacients (168 noves inclusions) durant el 2018. S'exclouen els registres de pacients amb medicació comercial i amb sortides directes de MIC a serveis).

## Anexos



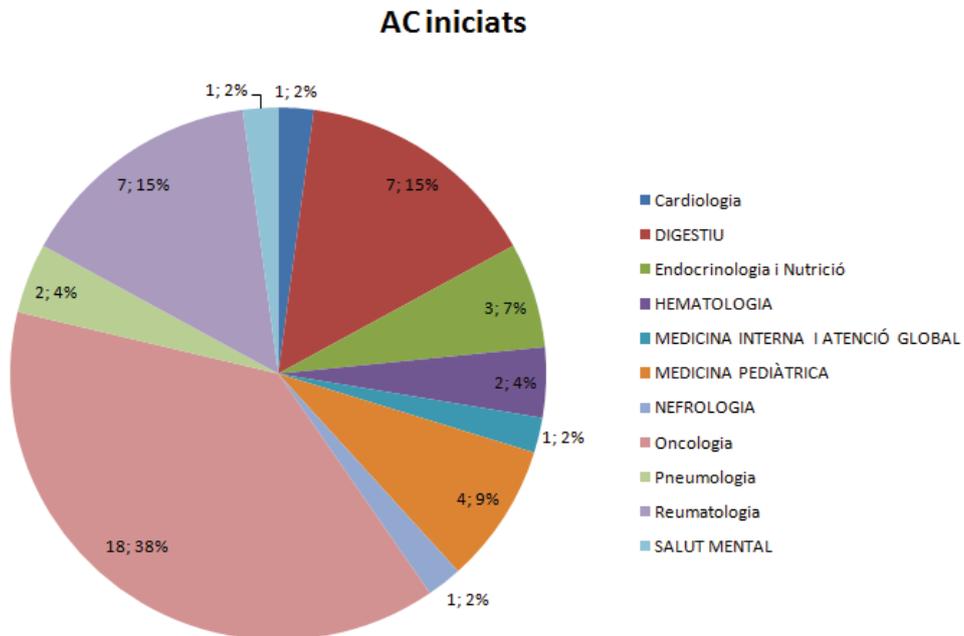
Taxa de reclutament global i per servei segons dades registre GEIC/Farmàcia en funció dels 40 AC tancats. Aquesta taxa és susceptible de variació si es calcula amb els ACm oberts amb inclusió tancada.

Servei	Pacients inclosos-Farmàcia	Compromís Pacients-Memòria	Taxa reclutament per servei	AC tancats
ANESTÈSIA	4	5	80,00%	1
Cardiologia	15	25	60,00%	1
COT	23	38	60,53%	2
Dermatologia	2	4	50,00%	1
DIGESTIU	4	10	40,00%	2
Endocrinologia i Nutrició	14	20	70,00%	3
HEMATOLOGIA	7	3	233,33%	2
MALALTIES INFECCIOSES	5	8	62,50%	1
MEDICINA PEDIÀTRICA	8	10	80,00%	1
Oncologia	67	61	109,84%	12
Pneumologia	21	29	72,41%	5
Reumatologia	32	53	60,38%	6
SALUT MENTAL	7	11	63,64%	3
Total	209	277	<b>75,45%</b>	<b>40</b>

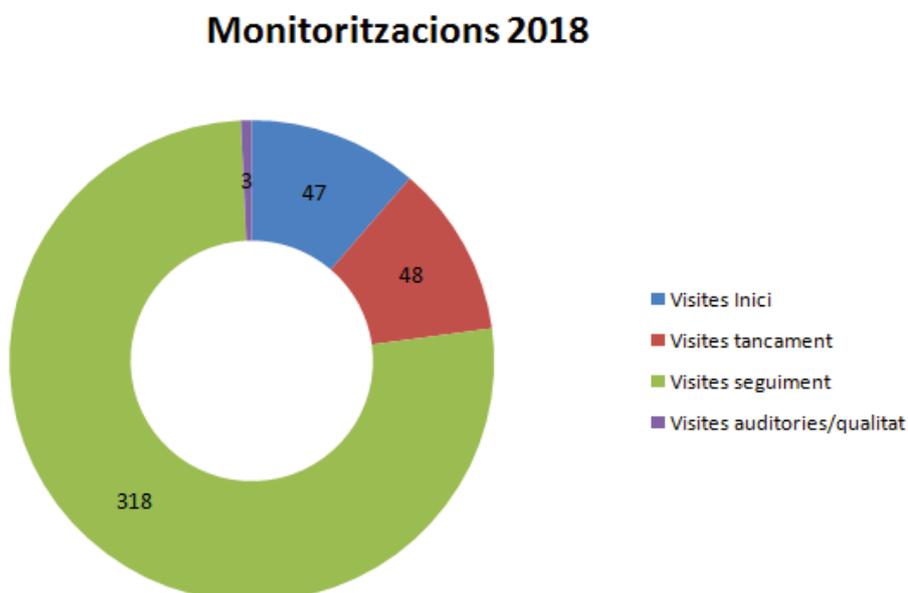
AC iniciats i visites de monitorització

## Anexos

✓ Distribució dels 47 ACm iniciats en 11 servei. El 68 % de l'activitat es concentra entre els serveis d'oncologia, hematologia i reumatologia.



Les monitoritzacions de seguiment i auditories, són activitats destinades a mantenir i verificar el compliment dels estàndards de la guia de BPC i ICH. El SF ha atès **416** visites de monitorització (un 1,5% més respecte les 410 de l'any 2017).

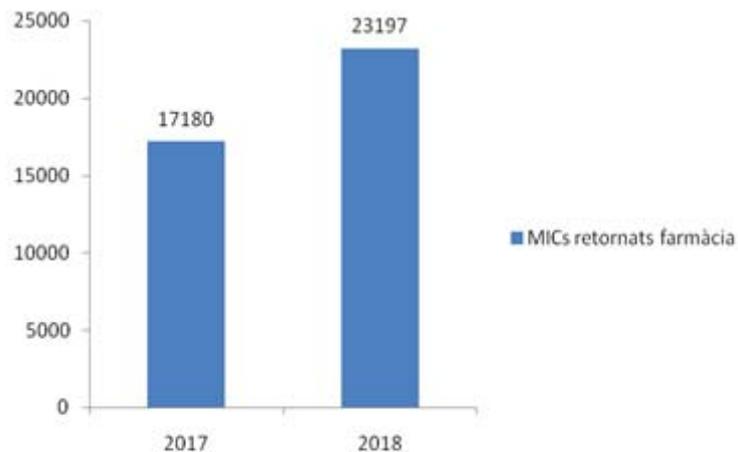


### Destrucció i devolucions

✓ S'han registrat entre destruccions locals i devolucions a promotors un total de 2274 MIC. Les devolucions a promotor han augmentat en un **↑28%** respecte l'any 2017.

Any	MICs destruïts localment	MICs retornats a Promotor
2018	957	1317
2017	1324	1027
2016	1098	760

✓ **23197** MICs retornats a farmàcia per IP/pacients. Augment d'un **↑35%**.



✓ 197 caixes retornades a promotor. 132 caixes CREDO

- Gestió Intracentre de Residus Sanitaris : 27 contenidors del grup IV omplerts de MIC amb un cost de 729€ .

8.4. Anexo 4. Gasto de instalaciones del SF para el año 2018

	FARMÀCIA ASSAIGS CLÍNICS	Pes relatiu de la despesa
<b>DESPESES TOTALES FARMÀCIA 2018</b>	<b>34.566,43</b>	
<b>DESPESA OBT. DIRECTA FARMÀCIA</b>	<b>21.417,89</b>	<b>100,00%</b>
<b>Compres</b>	<b>3.961,26</b>	<b>18,50%</b>
<b>Instrumental i Utilitatge</b>	<b>477,12</b>	<b>2,23%</b>
Sondes	477,12	2,23%
<b>Altres Aprovisionaments</b>	<b>1.806,13</b>	<b>8,43%</b>
Material Conservació i Reparac	592,05	2,76%
Material de Neteja	201,30	0,94%
Altres Elements Mobiliari (6 cadira confident + 2 cadira professional)	138,54	0,65%
Altres Elements Reposició (1 carro de transport)	71,87	0,34%
Material d'Oficina	345,78	1,61%
Material d'Oficina-Fotocopies	0,14	0,00%
Material d'Informàtica	62,59	0,29%
Altres Elements Informàtica	93,93	0,44%
Impressos (anal-lítica microbiologia dig., sol·licitud permís professionals, ruta metadona etc.)	13,65	0,06%
Altres Productes Varis (bridas pestaña identificativa, microtubo 2ml, etc.)	286,29	1,34%

## Anexos

<b>Treb. Real. altres Empr. o Pro</b>	<b>1.678,01</b>	<b>7,83%</b>
Serveis de Residus	643,50	3,00%
Serveis de Formació	505,61	2,36%
Formació professional treball	40,32	0,19%
Serveis Direcció Tècnica	488,58	2,28%
<b>Serveis Exteriors</b>	<b>12.336,59</b>	<b>57,60%</b>
<b>Lloguers</b>	<b>258,38</b>	<b>1,21%</b>
Lloguer Informàtic	258,38	1,21%
<b>Reparació i Conservació</b>	<b>9.818,61</b>	<b>45,84%</b>
Reparació Maquinaria, Instal·lació	543,40	2,54%
Serveis Informàtics	4.003,42	18,69%
Serveis Informàtics APSEC	20,17	0,09%
Servei Manteniment (Contract.) calibració 6 sondes	481,45	2,25%
Servei Manteniment (Contract.) cabina flux laminar	311,03	1,45%
Serveis Informàtics Manteniment	4.459,14	20,82%
<b>Subministraments</b>	<b>1.403,29</b>	<b>6,55%</b>
Electricitat	1.347,97	6,29%
Aigua	55,32	0,26%
<b>Altres Serveis</b>	<b>856,31</b>	<b>4,00%</b>
Telèfons	234,83	1,10%
Correus	381,53	1,78%

## Anexos

Altres Serveis	0,00	0,00%
Solucions Tec. Generalitat	239,96	1,12%
<b>Amortitzacions</b>	<b>5.120,04</b>	<b>23,91%</b>
<b>Amortitzacions d'Immob. Mat</b>	<b>5.120,04</b>	<b>23,91%</b>
Neveres 5u.	4.144,80	19,35%
Cabines	321,96	1,50%
Aire condicionat	653,28	3,05%
<b>DESPESA OBT. INDIRECTA FARMÀCIA</b>	<b>13.148,54</b>	<b>100,00%</b>
<b>Serveis d'Alimentació</b>	451,78	3,44%
<b>Serveis de Neteja</b>	5.211,19	39,63%
<b>Estructura Edifici Taulí</b>	5.384,23	40,95%
<b>Vestuari i Uniformes + Serveis Bugaderia</b>	874,13	6,65%
<b>Subministraments</b>	1.227,22	9,33%

**8.5. Anexo 5. Formulario de extracción de datos EC para el cálculo de costes en el Servicio de Farmacia**

FORMULARIO EXTRACCIÓN DATOS EC PARA CÁLCULO DE COSTES DEL SERVICIO DE FARMACIA

Código interno: Código de estudio:  
 Título de estudio:  
 Fase:  
 Servicio: Tipo promotor:  
 Fecha inicio: Patología:  
 Fecha finalización:  
 Días estudio abierto: 0  
 Medicación de ensayo: Medicación proporcionada por promotor:

Información económica según contrato

% farmacia:  
 Pago por paciente:  
 Total pacientes randomizados: 0 Compromiso IP  
 Pago globalxpaciente: 0  
 Pago farmacia:  
 Pago farmaciaxpaciente: 0

Información medicación

Requiere preparación? Asignación costes €  
 Requiere enmascaramiento? Infraestructura  
 Control devoluciones pacientes? Ubicación nevera  
 Envíos caja CREDO? Ubicación ambiente  
 Nº preparaciones  
 Nº dispensaciones a pacientes:  
 Nº devoluciones de pacientes:  
 Nº envíos gestionados:  
 Nº kits gestionados  
 Nº cajas CREDO gestionadas:  
 Gestión medicación caducada/no utilizada/devoluciones:  
 Destrucción local: Devolución promotor:  
 Nº devoluciones/destrucciones gestionadas:  
 Nº kits destruidos/devolucionados:

Monitarización estudio

Nº visitas Tiempo visitas (minutos)  
 Visita inicio:  
 Visitas monitorización:  
 Visitas calidad:  
 Auditorías:  
 Visita cierre:  
 Total:

Coste total estudio 0,00  
 Coste por paciente #¡ DIV/0!  
 Importe facturado promotor  
 Importe facturado promotor por paciente

**8.6. Actividad generada por los Servicios con inclusión de pacientes**

**8.6.1. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Anestesiología y Reanimación y los costes asociados**

ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN				
Nº EC	1	Pacientes aleatorizados	4	% Reclutamiento
% Facturación	1: 10%	Compromiso IP	5	80,00
Descripción del manejo de la medicación				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	0,00		0,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00		100,00	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	0,00		0,00	Ubicación nevera
Nº EC con medicación ambiente	1,00		100,00	Ubicación ambiente 52,3 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00		0,00	
Media días abiertos	476,00			Infraestructuras 503,6 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	4	Nº kits recibidos	83	15,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	12			45,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	12			12,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	2	Nº kits retornados	83	10,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	1	60,00	1,00	80,8 €
Visitas monitorización	3	300,00	5,00	161,6 €
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0,00	
Visitas cierre	1	25,00	0,42	18,5 €
			Coste total para el SF	898,8 €
			Coste promedio Paciente	224,7 €
			Facturación total a promotor	887,4 €
			Facturación promedio Paciente	221,9 €

8.6.2. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cardiología y los costes asociados

CARDIOLOGÍA				
Nº EC	4	Pacientes aleatorizados	33	% Reclutamiento
% Facturación	4: 5%	Compromiso IP	48	68,75
Descripción del manejo de la medicación				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	0,00		0,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00		25,00	
Nº EC con medicación nevera	0,00		Ubicación nevera	0 €
Nº EC con medicación ambiente	4,00		Ubicación ambiente	185,6 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00			
Media días abiertos	817,50		Infraestructuras	3.459,7 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	39	Nº kits recibidos	559	146,3 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	266			931,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	99			99,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	12	Nº kits retornados	393	60,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	4	210	3,50	313,1 €
Visitas monitorización	19	1.090	18,17	558,9 €
Visitas calidad/auditoría	1	90	1,50	232,3 €
Visitas cierre	4	200	3,33	107,7 €
			Coste total para el SF	6.093,6 €
			Coste promedio Paciente	187,7 €
			Facturación total a promotor	3.604,73 €
			Facturación promedio Paciente	109,2 €

8.6.3. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cirugía general y digestiva y los costes asociados

CIRUGÍA GENERAL Y DIGESTIVA				
Nº EC	1	Pacientes aleatorizados	4	
% Facturación	1: 0%	Compromiso IP	?	
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	1,00	100,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	1,00	100,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	0,00	0,00	Coste instalaciones	
Nº EC con medicación nevera	0,00	0,00	Ubicación nevera	
Nº EC con medicación ambiente	1,00	100,00	Ubicación ambiente	28,1 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos			Infraestructuras	1.352,15 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	1	Nº kits recibidos	20	3,8 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	0			
Nº Preparaciones	4			34,0 €
Nº devoluciones de pacientes	0			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	0	Nº kits retornados	0	
Nº Destrucción local de medicación	1	Nº kits destruidos	16	27,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	1	120,00	2,00	101,0 €
Visitas monitorización	0	0,00	0,00	
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0,00	
Visitas cierre	0	0,00	0,00	
			Coste total para el SF	1.546,0 €
			Coste promedio Paciente	386,5 €
			Facturación total a promotor	0
			Facturación promedio Paciente	0

8.6.4. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Cirugía general y los costes asociados

CIRUGÍA VASCULAR				
Nº EC	1	Pacientes aleatorizados	16	% Reclutamiento
% Facturación	1: 5%	Compromiso IP	40	40,00
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00	100,00		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	0,00	0,00	Ubicación nevera	
Nº EC con medicación ambiente	1,00	100,00	Ubicación ambiente	60,9 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos	1386,00		Infraestructuras	1.466,4 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	36	Nº kits recibidos	357	135,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	324			1.134,0 €
Nº Preparaciones	305			305,0 €
Nº devoluciones de pacientes	0			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	0	Nº kits retornados	0	
Nº Destrucción local de medicación	7	Nº kits destruidos	338	27,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	1	60,00	1,00	80,8 €
Visitas monitorización	11	1305,00	21,75	550,5 €
Visitas calidad/auditoría	1	120,00	2,00	242,4 €
Visitas cierre	1	90,00	1,50	40,4 €
			Coste total para el SF	4.042,4 €
			Coste promedio Paciente	252,6 €
			Facturación total a promotor	1.864,4 €
			Facturación promedio Paciente	116,5 €

8.6.5. Descripción de la actividad generada por el Servicio de COT y los costes asociados

COT				
Nº EC	3	Pacientes aleatorizados	37	% Reclutamiento
% Facturación	2: 5% 10%	1: Compromiso IP	45	82,22
Descripción del manejo de la medicación				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	2,00		66,67	
Nº EC requieren enmascaramiento	1,00		33,33	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	2,00		66,67	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	2,00		66,67	Ubicación nevera 305,9 €
Nº EC con medicación ambiente	3,00		100,00	Ubicación ambiente 52,8 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	2,00		66,67	
Media días abiertos	518,00			Infraestructuras 1.644,2 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	21	Nº kits recibidos	246	78,8 €
Nº envíos CREDO recibidos	14			21,0 €
Nº Dispensaciones	62			217,0 €
Nº Preparaciones	49			416,5 €
Nº devoluciones de pacientes	47			47,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	2	Nº kits retornados	53	10,0 €
Nº Destrucción local de medicación	2	Nº kits destruidos	49	27,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	3	160,00	2,67	235,7 €
Visitas monitorización	11	895,00	14,92	412,4 €
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0	
Visitas cierre	2	65,00	1,08	42,1 €
			Coste total para el SF	3.510,3 €
			Coste promedio Paciente	94,9 €
			Facturación total a promotor	3.846,0 €
			Facturación promedio Paciente	103,9 €

8.6.6. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Críticos y los costes asociados

CRITICOS				
Nº EC	2	Pacientes aleatorizados	?	*
% Facturación	2: 5%	Compromiso IP	?	
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	0,00		0,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	0,00		0,00	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	2,00	100,00	Ubicación nevera	477,0 €
Nº EC con medicación ambiente	0,00	0,00	Ubicación ambiente	
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos	895,00		Infraestructuras	1.893,4 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	15	Nº kits recibidos	286	56,3 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	286			1.001,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	0			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	1	Nº kits retornados	1	5,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	2	90,00	1,50	151,5 €
Visitas monitorización	13	470,00	7,83	289,5 €
Visitas calidad/auditoría	2	150,00	2,50	454,5 €
Visitas cierre	2	30,00	0,50	30,3 €
			Coste total para el SF	4.358,9 €
			Coste promedio Paciente	?
			Facturación total a promotor	1.641,4 €
			Facturación promedio Paciente	?

\*En este caso no se dispone de la información de pacientes incluidos. Por las características del tipo de estado crítico del paciente y urgencia de tratamiento, se realizan diversas dispensaciones a lo largo de los estudios y mantienen un estoc variable para poder realizar las administraciones en cualquier momento.

8.6.7. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Dermatología y los costes asociados

DERMATOLOGÍA				
Nº EC	3	Pacientes aleatorizados	10	% Reclutamiento
% Facturación	1: 5%	Compromiso IP	17	58,82
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00	33,33		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	2,00	66,67	Ubicación nevera	435,2 €
Nº EC con medicación ambiente	1,00	33,33	Ubicación ambiente	27,3 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos	751,67		Infraestructuras	2.385,8 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	23	Nº kits recibidos	179	86,3 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	130			455,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	16			16,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	2	Nº kits retornados	64	10,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	3	165	2,75	237,4 €
Visitas monitorización	14	790	13,17	407,4 €
Visitas calidad/auditoría	1	60	1,00	220,2 €
Visitas cierre	3	210	3,50	101,0 €
			Coste total para el SF	4.381,5 €
			Coste promedio Paciente	438,2 €
			Facturación total a promotor	2.181,14 €
			Facturación promedio Paciente	218,1 €

## Anexos

### 8.6.8. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Digestivo y los costes asociados

DIGESTIVO				
Nº EC	4	Pacientes aleatorizados	13	% Reclutamiento
% Facturación	1: 0% 3: 5%	Compromiso IP	34	38,24
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	3,00	75,00	Coste instalaciones	
Nº EC con medicación nevera	2,00	50,00	Ubicación nevera	313,9 €
Nº EC con medicación ambiente	4,00	100,00	Ubicación ambiente	72,8 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	2,00	50,00		
Media días abiertos			Infraestructuras	3.191,0 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	28	Nº kits recibidos	170	105,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	99			346,5 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	44			44,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	3	Nº kits retornados	39	15,0 €
Nº Destrucción local de medicación	4	Nº kits destruidos	67	54,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	4	165	2,75	298,0 €
Visitas monitorización	13	825	13,75	409,1 €
Visitas calidad/auditoría	1	90	1,50	232,3 €
Visitas cierre	4	60	1,00	60,6 €
			Coste total para el SF	5.142,2 €
			Coste promedio Paciente	395,6 €
			Facturación total a promotor	1.658,2 €
			Facturación promedio Paciente	127,6 €

8.6.9. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Endocrinología y nutrición y los costes asociados

ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN				
Nº EC	10	Pacientes aleatorizados	50	% Reclutamiento
% Facturación	9: 5% 1:15%	Compromiso IP	63	79,37
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	8,00	88,89		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	9,00	100,00	Ubicación nevera	1.720,4 €
Nº EC con medicación ambiente	8,00	88,89	Ubicación ambiente	134,3 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	7,00	77,78		
Media días abiertos	738,00		Infraestructuras	7.809,3 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	96	Nº kits recibidos	1234	360,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	35			52,5 €
Nº Dispensaciones	926			3.241,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	875			875,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	13	Nº kits retornados	619	65,0 €
Nº Destrucción local de medicación	10	Nº kits destruidos	539	162,0 €
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	10	475	7,92	765,9 €
Visitas monitorización	52	3.770	62,83	1.794,4 €
Visitas calidad/auditoría	1	270	4,50	292,0 €
Visitas cierre	10	555	9,25	287,9 €
			Coste total para el SF	17.547,1 €
			Coste promedio Paciente	351,2 €
			Facturación total a promotor	20.902,09 €
			Facturación promedio Paciente	418,0 €

8.6.10. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Hematología y los costes asociados

HEMATOLOGÍA				
Nº EC	3	Pacientes aleatorizados	8	% Reclutamiento
% Facturación	3: 15%	Compromiso IP	12	66,67
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	3,00		100,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	0,00		0,00	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	3,00	100,00	Ubicación nevera	1.086,5 €
Nº EC con medicación ambiente	1,00	33,33	Ubicación ambiente	38,1 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	1,00	33,33		
Media días abiertos	1359,00		Infraestructuras	4.313,6 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	53	Nº kits recibidos	916	198,8 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	388			1.183,0 €
Nº Preparaciones	122			1.037,0 €
Nº devoluciones de pacientes	0			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	3	Nº kits retornados	68	15,0 €
Nº Destrucción local de medicación	5	Nº kits destruidos	299	54,0 €
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	3	210,00	3,50	252,5 €
Visitas monitorización	27	2060,00	34,33	966,3 €
Visitas calidad/auditoría	3	360,00	6,00	727,2 €
Visitas cierre	3	330,00	5,50	141,4 €
			Coste total para el SF	10.013,3 €
			Coste promedio Paciente	1.251,7 €
			Facturación total a promotor	6.663,3€
			Facturación promedio Paciente	832,9 €

8.6.11. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Medicina interna y los costes asociados

MEDICINA INTERNA				
Nº EC	1	Pacientes aleatorizados	1	% Reclutamiento
% Facturación	1: 5%	Compromiso IP	5	20,00
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	0,00	0,00		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	0,00	0,00	Ubicación nevera	
Nº EC con medicación ambiente	1,00	100,00	Ubicación ambiente	16,0 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos			Infraestructuras	771,3 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	7,00	Nº kits recibidos	44,00	26,3 €
Nº envíos CREDO recibidos	0,00			
Nº Dispensaciones	4,00			14,0 €
Nº Preparaciones	0,00			
Nº devoluciones de pacientes	0,00			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	1,00	Nº kits retornados	10,00	5,0 €
Nº Destrucción local de medicación	1,00	Nº kits destruidos	30,00	27,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	1	30,00	0,50	70,7 €
Visitas monitorización	3	210,00	3,50	101,0 €
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0,00	
Visitas cierre	1	60,00	1,00	30,3 €
			Coste total para el SF	1.061,6 €
			Coste promedio Paciente	1.061,6 €
			Facturación total a promotor	53,4 €
			Facturación promedio Paciente	53,4 €

8.6.12. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Nefrología y los costes asociados

NEFROLOGÍA				
Nº EC	2	Pacientes aleatorizados	16	% Reclutamiento
% Facturación	1: 5% 15%	1: Compromiso IP	15	106,67
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	1,00	50,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00	50,00		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	1,00	50,00	Ubicación nevera	165,0 €
Nº EC con medicación ambiente	1,00	50,00	Ubicación ambiente	365 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos	719,50		Infraestructuras	1.522,49 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	36	Nº kits recibidos	1038	135,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	140			490,0 €
Nº Preparaciones	830			7.055,0 €
Nº devoluciones de pacientes	111			111,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	1	Nº kits retornados	13	5,0 €
Nº Destrucción local de medicación	1	Nº kits destruidos	54	27,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	2	60	1,00	141,4 €
Visitas monitorización	19	1755	29,25	782,8 €
Visitas calidad/auditoría	0	0	0	
Visitas cierre	2	150	2,50	70,7 €
			Coste total para el SF	10.541,4 €
			Coste promedio Paciente	658,8 €
			Facturación total a promotor	10.454,8 €
			Facturación promedio Paciente	653,4 €

8.6.13. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Neumología y los costes asociados

NEUMOLOGÍA				
Nº EC	10	Pacientes aleatorizados	53	% Reclutamiento
% Facturación	7: 5% 2: 10% 1: 15%	Compromiso IP	65	81,54
Descripción del manejo de la medicación				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	3,00		30,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	1,00		10,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	5,00		50,00	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	6,00		60,00	Ubicación nevera 1.429,4 €
Nº EC con medicación ambiente	7,00		70,00	Ubicación ambiente 238,9 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	3,00		30,00	
Media días abiertos	875,30			Infraestructuras 9.260,9 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	146	Nº kits recibidos	1741	547,5 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	852			2.982,0 €
Nº Preparaciones	247			2.099,5 €
Nº devoluciones de pacientes	220			220,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	23	Nº kits retornados	857	115,0 €
Nº Destrucción local de medicación	2	Nº kits destruidos	32	54,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	Coste actividad
Visitas inicio	10	465	7,75	762,6 €
Visitas monitorización	68	5490	91,50	2.535,1 €
Visitas calidad/auditoría	0	0	0	
Visitas cierre	10	620	10,33	309,7 €
			Coste total para el SF	20.554,6 €
			Coste promedio Paciente	378,8 €
			Facturación total a promotor	26.791,6 €
			Facturación promedio Paciente	505,5 €

8.6.14. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Oncología y los costes asociados

ONCOLOGÍA				
Nº EC	15	Pacientes aleatorizados	66	% Reclutamiento
% Facturación	4: 5% 1: 10% 10: 15%	Compromiso IP	87	75,86
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	8,00	53,33		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	8,00	53,33	Coste instalaciones	
Nº EC con medicación nevera	8,00	53,33	Ubicación nevera	2.357,1 €
Nº EC con medicación ambiente	14,00	93,33	Ubicación ambiente	548,9 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	7,00	46,67		
Media días abiertos	1048,13		Infraestructuras	16.634,2 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	236	Nº kits recibidos	2241	885,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	32			48,0 €
Nº Dispensaciones	364			1.274,0 €
Nº Preparaciones	605			5.142,5 €
Nº devoluciones de pacientes	314			314,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	14	Nº kits retornados	213	70,0 €
Nº Destrucción local de medicación	32	Nº kits destruidos	667	270,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	15	715	11,92	1.149,7 €
Visitas monitorización	120	7.845	130,75	3.853,2 €
Visitas calidad/auditoría	2	180	3,00	464,6 €
Visitas cierre	14	850	14,17	427,6 €
			Coste total para el SF	33.438,7 €
			Coste promedio Paciente	506,6 €
			Facturación total a promotor	34.353,7 €
			Facturación promedio Paciente	520,5 €

## Anexos

### 8.6.15. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Pediatría y los costes asociados

PEDIATRÍA				
Nº EC	8	Pacientes aleatorizados	33	% Reclutamiento
% Facturación	7: 5% 1: 15%	Compromiso IP	41	80,49
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	0,00		0,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	6,00		75,00	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	3,00		37,50	Ubicación nevera 769,9 €
Nº EC con medicación ambiente	8,00		100,00	Ubicación ambiente 270,9 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	3,00		37,50	
Media días abiertos	700,50			Infraestructuras 5.929,2 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	104	Nº kits recibidos	1758	390,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	1.386			4.851,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	1.059			1.059,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	8	Nº kits retornados	418	40,0 €
Nº Destrucción local de medicación	9	Nº kits destruidos	1.013	135,0 €
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	8	345	5,75	601,0 €
Visitas monitorización	46	2995	49,92	1.472,2 €
Visitas calidad/auditoría	0	0	0	
Visitas cierre	8	465	7,75	237,4 €
			Coste total para el SF	15.756,1 €
			Coste promedio Paciente	477,5 €
			Facturación total a promotor	5.844,7 €
			Facturación promedio Paciente	177,1 €

8.6.16. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Reumatología y los costes asociados

REUMATOLOGÍA				
Nº EC	17	Pacientes aleatorizados	95	% Reclutamiento
% Facturación	17: 5%	Compromiso IP	108	87,96
Descripción del manejo de la medicación				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0	0		
Nº EC requieren enmascaramiento	0	0		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	0	0	Coste instalaciones	
Nº EC con medicación nevera	12	70,59	Ubicación nevera	2.538,8 €
Nº EC con medicación ambiente	7	41,18	Ubicación ambiente	159,4 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	2	11,76		
Media días abiertos	744,35		Instalaciones	13.388,2 €
Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación				Coste actividad
Nº envíos recibidos	276	Nº kits recibidos	2343	1.035,0 €
Nº envíos CREDO recibidos	10			15,0 €
Nº Dispensaciones	1.666			5.831,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	0			
Nº Devoluciones de medicación a promotor	24	Nº kits retornados	602	120,0 €
Nº Destrucción local de medicación	5	Nº kits destruidos	54	108,0 €
Descripción de la actividad de monitorización				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	17	850	14,17	1.316,4 €
Visitas monitorización	118	7.105	118,42	3.583,8 €
Visitas calidad/auditoría	2	160	2,67	457,9 €
Visitas cierre	16	565	9,42	351,8 €
			Coste total para el SF	28.905,2 €
			Coste promedio Paciente	304,3 €
			Facturación total a promotor	25.253,9 €
			Facturación promedio Paciente	365,8 €

8.6.17. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Salud Mental y los costes asociados

SALUD MENTAL				
Nº EC	3	Pacientes aleatorizados	7	% Reclutamiento
% Facturación	3: 5%	Compromiso IP	11	63,64
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total		%	
Nº EC requieren preparación	0,00		0,00	
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00		0,00	
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	2,00		66,67	Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	0,00		0,00	Ubicación nevera
Nº EC con medicación ambiente	3,00		100,00	Ubicación ambiente
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00		0,00	
Media días abiertos	632,00			Infraestructuras
				2.006,01 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	25	Nº kits recibidos	319	93,8 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	144			504,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	123			123,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	6	Nº kits retornados	298	30,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	3	1315,00	21,92	227,3 €
Visitas monitorización	14	780,00	13,00	404,0 €
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0,00	
Visitas cierre	3	180,00	3,00	90,9 €
			Coste total para el SF	3.546,14 €
			Coste promedio Paciente	506,6 €
			Facturación total a promotor	1.619,5 €
			Facturación promedio Paciente	231,4 €

8.6.18. Descripción de la actividad generada por el Servicio de Urología y los costes asociados

UROLOGÍA				
Nº EC	1	Pacientes aleatorizados	9	% Reclutamiento
% Facturación	1: 5%	Compromiso IP	9	100,00
<b>Descripción del manejo de la medicación</b>				
	Total	%		
Nº EC requieren preparación	0,00	0,00		
Nº EC requieren enmascaramiento	0,00	0,00		
Nº EC requieren control devoluciones pacientes	1,00	100,00		Coste instalaciones
Nº EC con medicación nevera	0,00	0,00	Ubicación nevera	
Nº EC con medicación ambiente	1,00	100,00	Ubicación ambiente	62,1 €
Nº EC con medicación nevera + ambiente	0,00	0,00		
Media días abiertos	706,00		Instalaciones	747,0 €
<b>Descripción de la actividad relativa al manejo de la medicación</b>				Coste actividad
Nº envíos recibidos	7	Nº kits recibidos	39	26,3 €
Nº envíos CREDO recibidos	0			
Nº Dispensaciones	22			77,0 €
Nº Preparaciones	0			
Nº devoluciones de pacientes	21			21,0 €
Nº Devoluciones de medicación a promotor	2	Nº kits retornados	37	10,0 €
Nº Destrucción local de medicación	0	Nº kits destruidos	0	
<b>Descripción de la actividad de monitorización</b>				Coste actividad
Tipología de visita	Nº visitas realizadas	Tiempo registrado en minutos	Tiempo en horas	
Visitas inicio	1	60,00	1,00	80,80 €
Visitas monitorización	11	840,00	14,00	393,90 €
Visitas calidad/auditoría	0	0,00	0,00	
Visitas cierre	1	60,00	1,00	30,3 €
			Coste total para el SF	1.448,3 €
			Coste promedio Paciente	160,9 €
			Facturación total a promotor	368,2 €
			Facturación promedio Paciente	40,9 €

