

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis doctoral

Optimización de la gestión de fraccionamiento de viales en la preparación de tratamientos antineoplásicos

Virginia Hernández Corredoira

Directores:

Josep Taberner Caturla

Vicente Ortún Rubio

Tutor: Jaume Alijotas Reig

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023

“Mide lo que se pueda medir y sino conviértelo en medible”.

Galileo Galilei (1564-1642)

Agradecimientos

En reconocimiento y gratitud quiero dejar aquí unas palabras, en primer lugar, a mis orientadores de tesis, al Dr. Josep Tabernero y al Dr. Vicente Ortún, por su aporte y continuo apoyo a lo largo de todos estos años; por su accesibilidad y respeto a mis sugerencias; por todo aquello que, desde sus respectivos ámbitos, en una perfecta simbiosis, han estimulado y orientado los pasos en cada una de las etapas que me trajeron hoy hasta aquí.

Al Dr. Tabernero, por esa forma tan especial de transmitir el entusiasmo por la ciencia; por ese innato poder de convicción; por su practicidad y por la heroica virtud de poner las cosas fáciles.

Al Dr. Ortún, por la capacidad y forma especial de transmitir su gran sabiduría, facilitando y potenciando el gusto por la adquisición de conocimiento, y por el gran interés mostrado por mi trabajo durante estos años.

A mi tutor Jaume Alijotas, por facilitarme e indicarme en todo momento los pasos a seguir dentro de la Universidad y el enfoque técnico que me ha aportado.

A Marc Enriquez, por el gran trabajo realizado en el tratamiento de datos; siempre y en todo momento disponible para ayudarme. Sin él esto no hubiera sido posible.

Al IOB (Instituto Oncológico), donde comencé mi andadura como farmacéutica oncológica y donde se ha ido desarrollando mi sensibilidad por esta parte de la medicina. Allí aprendí lo que es trabajar verdaderamente en un equipo multidisciplinar, de la profesionalidad y delicadeza de la enfermería con los pacientes y, claro está, de los muchos oncólogos que he ido conociendo durante estos años.

A German Barraqueta, por darme el impulso final para dar el salto a mi puesto de trabajo actual. Así como también a los muchísimos profesionales con los que he trabajado en Quirón Barcelona.

No puedo dejar de recordar y agradecer a mi gente de farmacia, a los técnicos, especialmente a los de oncología y a los farmacéuticos con los que he compartido muchísimos momentos en tantos años, y, aunque ahora estoy lejos de ellos, los llevo siempre conmigo. Me han puesto fácil siempre la jefatura de servicio.

A mis padres por estar siempre a mi lado y acompañarme en todas las etapas y en todas las circunstancias de mi vida personal y profesional, por la educación que me han dado, por el sentimiento de responsabilidad que me han imprimido, por su paciencia y comprensión. A mi hijo Pedro, para que recuerde y valore siempre lo que significan el esfuerzo y la constancia y para que vea en ellos las claves para alcanzar los objetivos propuestos, así como, en todo obstáculo un sinónimo de crecimiento. A mi tía Kili, por haber sido tan generosa conmigo toda su vida y haberme ayudado en mis labores no profesionales para que me pudiese dedicar con más ahínco a mi profesión. A mis otras tías, y en especial a mi tía Azu, por mandarme siempre tanta energía positiva y ánimos para finalizar la tesis, por su aportación y visión final. A mi hermano, por estar lejos pero tan cerca, y a mis primas del alma.

Gracias también, a todas aquellas personas que, de una forma u otra, contribuyeron para la conclusión de este trabajo.

Índice de abreviaturas

ABC: *Activity-based Costing method*.
ADC: conjugados de anticuerpo-fármaco.
AECC: Asociación Española contra el Cáncer.
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AHCPR: *Agency for Health Care Policy and research*.
ARC: Acuerdo de Riesgo Compartido
ASCO: *American Society of Clinical Oncology*.
ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*.
AUC: Área Bajo la Curva.
AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad.
BI: *Business Intelligence*.
BS: Biosimilares.
CAE: Comités Autonómicos de Evaluación.
CAR-T: Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos.
CBS: Cabina de Seguridad Biológica.
CCAA: Comunidades Autónomas.
CCR: *Cost to charge return*.
CE: Coste-efectividad.
CFT: Comisión Farmacoterapéutica.
CPF: Comisión Permanente de Farmacia.
CV: Coeficiente de Variación.
CIPM: Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos.
DDD: Dosis Diaria Definida.
DGCYF: Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS.
DMT: Dosis Máxima Tolerada.
DU: Dosis Unitaria.
EACR: *European Association for Cancer Research*.
ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
ECCA: Ensayo Clínico Controlado y Aleatorizado.
EEUU: Estados Unidos de América.
EMA: *European Medicines Agency*.
ERP: Esquemas de pago por Resultados
EudraCT: *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials*.
Database ClinicalTrials: *Registry of clinical trials. It is run by the United States. National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health*.
EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*.
ESMO: *European Society for Medical Oncology*.
ESMO-MCBS: *European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*.
EUnetHTA: *European network for health technology assessment*.
EUROCARE: *European Cancer Registry*.
FDA: *Food and Drug Administration*.
FE: Factor de Eficiencia.
GRD: *Diagnosis Related Groups* o Grupos Relacionados al Diagnóstico.
GCO: *Global Cancer Observatory*.
GLOBOCAN: *Global Cancer Observatory*.
GEDEFO: Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica.
GOPA: Grado de Optimización de Principio Activo.
GV: Gestión de Viales.
HEPA: High Efficiency Particle Arresting.
HOPA: *Hematological on Pharmacy Association*.
HOR: *Health Outcomes Research*.
IARC: *International Agency for Research on Cancer*.
IEES: Evaluación económica de intervenciones sanitarias.
IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico.
IRS: Investigación de Resultados en Salud.
INSSBT: Instituto Nacional de Seguridad Salud y Bienestar en el trabajo.
ICHOM: *International Consortium for Health Outcomes Measures*.
IQVIA: Compañía internacional llamada anteriormente Quintiles e IMS Health Inc.

ISPOR: *The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research*, (anteriormente, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research).
ISOPP: *International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee*.
LCSP: Ley de Contratos del Sector Público.
MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*.
NIOSH: Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional.
OECD: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PEA: Prescripción electrónica asistida.
PIB: Producto Interior Bruto.
PROM: *Patient Reported Outcome Measures*.
PVL: Precio Venta Laboratorio.
PVP: Precio de Venta al Público.
P&T: Comités de Farmacia y Terapéutica.
QT: Quimioterapia.
REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.
SC: Subcutáneo.
SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
SF: Servicio de Farmacia.
SNS: Sistema Nacional de Salud.
REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer.
REEC: Registro Español de Estudios Clínicos.
RWD: *Real World Data* (datos de la práctica clínica real).
UE: Unión Europea.
URV: Unidad Relativa de Valor.

Índice de figuras

Figura 1.- Incidencia estimada de tumores en la población mundial de ambos sexos para el periodo 2020-2040.

Figura 2.- Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en 2020, ambos sexos.

Figura 3.- Gasto global en oncología desde 2011 a 2022 en miles de millones de dólares.

Figura 4.- Aprobaciones en EE. UU. de nuevo principio activo en oncología por tipo de tumor 2016–2020.

Figura 5.- Nivel de acceso a los nuevos medicamentos en Europa (2016-2019), medido por la cantidad de fármacos disponibles para los pacientes en 2020.

Figura 6.- Tiempo hasta disponibilidad (2016-2019).

Figura 7.- Composición del gasto público total en España entre 2003 y 2018 (% respecto al total).

Figura 8.- Gasto farmacéutico hospitalario público en España entre 2003 y 2018 (en millones de euros).

Figura 9.- Valores observados (2003-2019) y proyecciones (2020-2024) del gasto farmacéutico hospitalario del SNS.

Figura 10.- Etapas del proceso de Financiación y fijación del precio.

Figura 11.- Ahorro derivado del uso de biosimilares en 2022 en el SNS (en millones de euros).

Figura 12.- Estructura del equipo multidisciplinar.

Figura 13.- Propuestas coincidentes entre los cuatro agentes.

Figura 14.- Agentes que intervienen en el proceso.

Figura 15.- Prescripción de Antineoplásicos.

Figura 16.- Fases principales del circuito de medicamentos peligrosos y posibles puntos de contaminación.

Figura 17.- Tipología de ARC.

Figura 18.- Resumen de los principales puntos base de la medicina personalizada.

Figura 19.- Evaluación ESMO MCBS.

Figura 20.- Porcentaje de hospitales que realizan redosificación y optimización de fármacos.

Figura 21.- Número de preparaciones y número de pacientes por año.

Figura 22.- Secuencia de las fases de análisis.

Figura 23.- Distribución del número de pacientes atendidos por año.

Figura 24.- Pacientes y número de preparaciones administradas por año en el estudio.

Figura 25.- Porcentaje de pacientes oncológicos y hematológicos atendidos.

Figura 26.- Coste no ajustado por año en euros.

Figura 27.- Evolución del coste por paciente.

Figura 28.- Evolución del coste ajustado.

Figura 29.- Porcentaje de gasto por clase farmacológica.

Figura 30.- Evolución de Trastuzumab SC desde 2013 a 2018.

Figura 31.- Evolución de Rituximab SC desde 2013 a 2018.

Figura 32.- Evolución temporal de los valores absolutos de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer mama.

Figura 33.- Evolución temporal de los valores relativos (respecto del total de preparaciones) de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer de mama.

Figura 34.- Evolución temporal de los valores absolutos de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer colorrectal.

Figura 35.- Evolución temporal de los valores relativos (respecto del total de preparaciones) de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer colorrectal.

Figura 36.- Ahorro estimado por cada año del estudio.

Figura 37.- Ahorro estimado por cada año del estudio teniendo en cuenta el PVPiva.

Figura 38.- Comparativa entre el coste y la venta por años.

Figura 39.- Gestión de viales por grupo terapéutico (en %).

Figura 40.- Cantidad en mg ahorrada por año de estudio de la suma de principios activos.

Figura 41.- Impacto en ahorro (en euros) por grupo terapéutico.

Figura 42.- Impacto en el ahorro por principios activos/componentes.

Figura 43.- Impacto por principios activos/componentes en función del PVPiva.

Figura 44.- Tendencia de la relación entre la cantidad ahorrada y la cantidad ahorrada ideal por año.

Figura 45.- Ranking de eficiencia (en miligramos) por componente.

Figura 46.- Eficiencia de trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel albúmina (en %).

Figura 47.- Comparación del factor de eficiencia por año de estudio entre trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel albúmina y a nivel global.

Figura 48.- Indicador GOPA por principio activo/componente.

Figura 49.- Indicador GOPA en función de la cantidad prescrita en miligramos.

Figura 50.- Cantidad prescrita en miligramos en relación con el GOPA por año de estudio.

Figura 51.- Número de administraciones y porcentaje administrado de trastuzumab en función del día de la semana.

Figura 52.- Número de administraciones y porcentaje administrado de bevacizumab en función del día de la semana.

Figura 53.- Número de administraciones y porcentaje administrado de Paclitaxel/albúmina en función del día de la semana.

Figura 54.- Número de administraciones y porcentaje administrado de nivolumab en función del día de la semana.

Figura 55.- URV producidas totales en el servicio de farmacia y las exclusivas del área oncológica.

Figura 56.- Valor de las URV en el servicio de Farmacias y las exclusivas del área oncológica.

Índice de tablas

Tabla 1.- Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2022 según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos).

Tabla 2.- Incertidumbres en la innovación terapéutica oncológica.

Tabla 3.- Características a contemplar para clasificar un medicamento como peligroso.

Fuente: NIOSH.

Tabla 4.- Clasificación de la IARC del riesgo carcinogénico de las sustancias en humanos.

Tabla 5.- Número de medicamentos innovadores con condiciones especiales de autorización y distribución por años.

Tabla 6.- Objetivo de los agentes implicados en un acuerdo de riesgo compartido.

Tabla 7.- Esquema de *dose banding* para 5-Fluorouracilo.

Tabla 8.- Esquema de *dose banding* según el modelo inglés.

Tabla 9.- Esquema de *dose banding* para 5-fluorouracilo basado en la superficie corporal.

Tabla 10.- Esquema de *dose banding* para 5-fluorouracilo 600 mg/m² basado en dosis final.

Tabla 11.- Localizaciones tumorales.

Tabla 12.- Diagnósticos hematológicos.

Tabla 13.- Estándares del valor en URV de productos en farmacia oncológica.

Tabla 14.- Número de pacientes de la muestra por sexo y edad.

Tabla 15.- Gasto oncológico y de farmacia (euros) por año.

Tabla 16.- Fármacos citotóxicos, de terapia dirigida y de inmunoterapia.

Tabla 17.- Principios activos ordenados de mayor a menor en función del número de preparaciones quimioterápicas con el coste y el número de pacientes que recibieron ese fármaco.

Tabla 18.- Gasto (en euros) y número de pacientes y preparaciones en el periodo del estudio 2013-2018.

Tabla 19.- Gasto (en euros) por clase farmacológica y año.

Tabla 20.- Pacientes tratados por clase farmacológica.

Tabla 21.- Preparaciones por año y clase farmacológica.

Tabla 22.- Pacientes, preparaciones y coste asociado de la inmunoterapia en dos periodos del estudio.

Tabla 23.- Evolución en años relativo al gasto en IT (en euros) por principio activo.

Tabla 24.- Listado de principios activos en la clase de terapia dirigida y coste asociado (en euros) por año.

Tabla 25.- Listado de principios activos en la clase de citotóxicos y coste asociado (en euros) por año.

Tabla 26.- Sesiones y preparaciones administradas por localización tumoral.

Tabla 27.- Sesiones y preparaciones administradas en neoplasias hematológicas.

Tabla 28.- Costes (ajustado, no ajustado y por paciente) por localización tumoral.

Tabla 29.- Costes (ajustado, no ajustado y por paciente) por tipo de neoplasia hematológica.

Tabla 30.- Análisis por coste por paciente por localización tumoral.

Tabla 31.- Características de los pacientes de mama.

Tabla 32.- Número de preparaciones realizadas en el periodo de estudio (2013-2018) de las distintas preparaciones comerciales para el tratamiento de cáncer de mama.

Tabla 33.- Análisis de la distribución del redondeo por tramos en mama.

Tabla 34.- Porcentaje de redondeo por principio activo.

Tabla 35.- Coste estimado por principio activo en cáncer de mama.

Tabla 36.- Ahorro estimado redondeando por miligramos aplicando el 5% y el 10% en los principios activos de cáncer de mama.

Tabla 37.- Características de los pacientes con neoplasia colorrectal.

Tabla 38.- Número de preparaciones de las presentaciones comerciales en cáncer colorrectal.

Tabla 39.- Análisis de la distribución del redondeo por tramos en cáncer colorrectal.

Tabla 40.- Porcentaje de redondeo por principio activo en cáncer colorrectal.

Tabla 41.- Coste estimado por principio activo en cáncer colorrectal.

Tabla 42.- Ahorro estimado redondeando por miligramos aplicando el 5% y el 10% en los principios activos de cáncer colorrectal.

Tabla 43.- Componentes por clase farmacológica donde se ha realizado fraccionamiento de viales.

Tabla 44.- Principios activos gestionados de mayor a menor cantidad (en miligramos).

Tabla 45.- Cantidad real consumida cantidad no ajustada (en euros) por componente.

Tabla 46.- Cantidad ahorrada por componente (en euros).

Tabla 47.- Cantidad ahorrada (en euros) y prescrita (en miligramos) por año de estudio.

Tabla 48.- Número de administraciones y porcentaje administrado de trastuzumab en función del día de la semana.

Tabla 49.- Número de administraciones y porcentaje administrado de bevacizumab en función del día de la semana.

Tabla 50.- Número de administraciones y porcentaje administrado de paclitaxel unido a albúmina en función del día de la semana.

Tabla 51.- Número de administraciones y porcentaje administrado de nivolumab en función del día de la semana.

Tabla 52.- Coste de las URV en oncología.

Tabla 53.- Plantilla de la actividad medida en URVs.

Tabla 54.- Porcentaje de URVs producidas en las seis áreas del SF.

Tabla 55.- Índice de complejidad total del Servicio de Farmacia e índice de complejidad del área de preparaciones de oncología por año.

Tabla 56.- Cálculo del porcentaje de eficiencia.

Índice de fotografías

Fotografía 1.- Procedimientos de preparación.

Índice

ABSTRACT	13
RESUMEN	16
1. Introducción	21
1.1.- Impacto del cáncer desde el punto de vista epidemiológico y económico	22
1.1.1.- Resultados en salud del tratamiento del cáncer: Incremento de la supervivencia..	25
1.1.2.- Impacto económico del tratamiento del cáncer	26
1.1.3.- Acceso a la innovación farmacológica	31
1.1.4.- Farmacia hospitalaria en oncología	49
1.2.- En búsqueda de la eficiencia fundamentada en datos y hechos.....	56
1.2.1.- Pago por resultados: Acuerdos de riesgo compartido	58
1.2.2.- Medicina personalizada y el <i>valor</i> en la oncología	64
1.2.3.- Aplicación de <i>Health Analytics</i> para la toma de decisiones basada en datos.....	71
1.3.- Estrategias para disminuir el gasto oncológico en la preparación de tratamientos oncológicos.....	79
1.3.1.- Dose banding	79
1.3.2.- Redondeo de la dosis (<i>Dose Rounding</i>)	86
1.3.3.- Optimización de los viales.....	91
1.4.- Las unidades relativas de valor como instrumento de ayuda a la gestión	93
2. Justificación	95
3. Hipótesis	100
4. Objetivos	103
4.1.- Objetivo principal.....	104
4.2.- Objetivos secundarios.....	104
5. Material y métodos	106
5.1.- Ámbito del estudio.....	107
5.2.- Muestra, periodo y población del estudio	108
5.3.- Diseño del estudio.....	109
5.4.- Descripción del proceso de optimización de viales	109
5.5.- Datos	110
5.5.1.- Sistemas de información.....	110
5.5.2.- Preparación y gestión de la calidad de los datos.....	114
5.5.3.- Descripción de los datos	115
5.6.- Evaluación económica	121
5.6.1.- Costes anuales de los tratamientos oncológicos.....	121
5.6.2.- Costes anuales de la gestión de viales.....	122
5.6.3.- Costes de las actividades	122
5.7.- Análisis estadístico.....	123

6. Resultados	125
6.1.- Datos y análisis general del estudio	126
6.2.- Análisis de la utilización de los fármacos e impacto económico	130
6.3.- Análisis de las localizaciones tumorales y los diagnósticos hematológicos e impacto económico	138
6.4.- <i>Dose rounding</i> / redondeo de la dosis	144
6.4.1.- <i>Dose rounding</i> en cáncer de mama.....	144
6.4.2.- <i>Dose Rounding</i> en cáncer colorrectal.....	151
6.5.- Resultados del Impacto de la gestión de viales.....	156
6.6.- Unidades Relativas de Valor.....	173
7. Discusión	180
7.1.- Análisis del gasto oncológico.....	181
7.2.- Medidas de contención del coste en el uso y preparación del medicamento	184
7.2.1.- <i>Dose Banding</i>	185
7.2.2.- Redondeo de dosis en cáncer de mama y en cáncer colorrectal.....	187
7.2.3.- Fraccionamiento y Optimización de viales.....	195
7.3.- Unidades Relativas de Valor.....	202
8. Conclusiones	206
9. Líneas de futuro	212
10. Bibliografía	218
11. Anexos	232
11.1.- Gestión de Viales Farmacia Oncología – Estabilidad	233
11.2.- Relación de presentaciones comerciales y principios activos	237

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide, reaching its maximum dimension since the second half of the 20th century, coinciding with the increase in life expectancy, especially in the most developed countries. Cancer in Spain is also the second cause of death behind diseases of the circulatory system and the inherent expense is quite high. Some studies estimate that the total cost of cancer in our country represents a cost of around €19,300 million, which implies 1.6% of the national Gross Domestic Product (GDP).

The appearance of new antineoplastic agents is helping to accentuate this situation even more, to the point of stressing the economic sustainability of health coverage for cancer treatments. In this context, various proposals have emerged to contain, as far as possible, the escalation of costs. In the literature it is possible to find references on practices to reduce oncological costs such as dose banding (dose standardization), dose rounding, and vial redosing and optimization. However, the studies that have measured this impact are limited in time and only measure the savings generated in terms of antineoplastic agents, but do not measure the global impact, including structural costs, so it would be interesting to show that these proposals really contribute to cost reduction.

It is in this sense that the choice and approach of this work is justified, especially in two of the most frequently implemented strategies in current clinical practice, such as rounding up doses and managing surpluses or fractioning vials, and within of this framework, the establishment of a model for the optimization of the management of the preparation of chemotherapies.

Objective: To propose and evaluate a management model for the Oncology Pharmacy of a Hospital aimed at generating efficiencies through the application of measures such as the fractionation and optimization of vials in the preparation of antineoplastic treatments and the adjustment of dosages based on rounding of dose or dose rounding.

Abstract

Results: A total of 2,495 patients were studied, of which 92% were oncological and 8% hematological, treated in the period between 2013 and 2018. The total expenditure on cancer treatment exclusively for intravenous antineoplastic drugs was €30,319,222, which would represent 62% of the total pharmacy cost. In the analysis of the use of drugs by pharmacological classes, 18.0% were active ingredients belonging to Targeted Therapy that were administered in 12.6% of the patients, assuming a cost of 68.2%, followed by conventional cytotoxics, which accounted for 78.8% of the cases. preparations in 85.7% of patients and with a cost impact of 17.4%. Finally, immunotherapy, an emerging class, represented 14.4% of the cost with only 1.8% of the preparations. 56,934 preparations were made and the two tumor locations with the most patients and the greatest number of preparations corresponded to breast and colorectal cancer, which involved a cost of €10,988,910 and €6,237,554, respectively and constituted 56.8% of the overall cost of the group of intravenous antineoplastic drugs.

Vial management or vial fractionation was applied to 38 of the 61 active ingredients analyzed in the study, which meant a saving of €1,141,186. Almost 80% of the cost savings were due to four components, which in order from highest to lowest were: Trastuzumab (34%), bevacizumab (26%), nivolumab (10%) and paclitaxel albumin (9%). Two efficiency indicators were obtained with the aim of being able to assess the degree of optimization of a component based on the surplus of the vial. The observed results responded to factors such as physicochemical stability and the actual programming of the treatments depending on the day of the week they were administered, which had a decisive influence on the amount saved. The global efficiency factor (EF) calculated, for all the active ingredients, was 0.43 and only taking into account the four components that generated the greatest savings, it increased to 0.70. Using the same calculation made with the GOPA indicator (Degree of Optimization of Active Ingredient), a ratio of 0.88 was achieved and, applied to the 4 components, 0.94. Regarding the results obtained in the location of breast and colorectal tumors, we observed that, rounding off the dose to a maximum of 5% (described in 5 different percentage brackets), an additional saving of €317,327 was obtained in breast cancer and

Abstract

€211,135 in colon and rectal cancer due to rounding to the nearest vial size and avoiding opening a vial. The study also measures the impact on activity in the area of oncological preparations of the Pharmacy Service, quantifying the URVs produced both in the pharmacy service and in the oncology area itself. The global cost per URV produced in the pharmacy service is 1.24 and in the oncology area it is 0.99. The activities with the greatest weight in terms of pharmacy activity are the preparation of chemotherapies and the dispensing of medicines, in both cases with 36%. The complexity of the activity and the increase in efficiency obtained throughout the period studied are calculated.

Conclusion: The redosing and optimization of drugs and vials in certain drugs, whose commercial presentation does not adjust to the dose required by the patient, allows greater optimization of consumption, as well as substantial economic savings. However, although a large part of the hospital centers seek efficiency through redosing, in general, the culture of measuring savings is not verified as a general practice, so, according to the results obtained, it is proposed extend this practice of redosing and optimization of certain drugs and vials in pharmacy services, especially in those drugs with a high economic impact and that their physicochemical stabilities allow it. In addition, this practice must be accompanied by the implementation of systems for measuring results and economic savings achieved. This research, that obtains and manages data for six years, in our opinion, paves the way for further research in the field of hospital pharmacies applying Big Data and Business Intelligence analysis tools.

RESUMEN

Introducción: El cáncer constituye una de las causas principales de morbimortalidad a nivel mundial alcanzando su máxima dimensión a partir de la segunda mitad del siglo XX coincidiendo con el aumento de la esperanza de vida, especialmente en los países más desarrollados. En España también supone la segunda causa de muerte por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio, siendo que el gasto inherente es bastante elevado. Algunos estudios lo estiman alrededor de 19.300 millones de euros, lo que implica un 1,6% del Producto Interior Bruto (PIB) nacional.

La aparición de nuevos agentes antineoplásicos está contribuyendo a acentuar todavía más esta situación, hasta el punto de tensionar la sostenibilidad económica de la cobertura sanitaria de los tratamientos oncológicos. En este contexto han surgido diversas propuestas para contener, en la medida de lo posible, la escalada de costes. En la literatura es posible encontrar referencias sobre prácticas para disminuir el gasto oncológico como *el dose banding* (estandarización de dosis), *el dose rounding* (redondeo de dosis) y *la redosificación y optimización de viales*. Sin embargo, los estudios que han medido este impacto son limitados en el tiempo y únicamente lo hacen a nivel de los ahorros generados en términos de agentes antineoplásicos, pero no en el impacto global que tiene, incluyendo los costes estructurales, por lo que sería interesante demostrar que dichas propuestas realmente contribuyen a la reducción de costes.

Son, en este sentido, las cuestiones de la situación descrita las que, en nuestra opinión, justifican la elección y planteamiento del presente trabajo, especialmente en dos de las estrategias más frecuentemente implantadas en la práctica clínica actual, como son el redondeo de las dosis y la gestión de los excedentes o el fraccionamiento de viales, y dentro de este marco, el establecimiento de un modelo para la optimización de la gestión de la preparación de quimioterapias.

Objetivo: Proponer y evaluar un modelo de gestión de la Farmacia Oncológica de un Hospital orientado a la generación de eficiencias mediante la aplicación de medidas como el fraccionamiento y optimización de viales en la preparación de tratamientos antineoplásicos y el ajuste de las dosificaciones en función del redondeo de dosis o *dose rounding*.

Resultados: Se estudiaron 2.495 pacientes, de los cuales el 92% fueron oncológicos y el 8% hematológicos tratados en el periodo comprendido entre los años 2013 y 2018. El gasto total en el tratamiento oncológico exclusivamente de fármacos antineoplásicos por vía intravenosa fue de 30.319.222 euros, lo que representaría el 62% del coste total de farmacia. En el análisis de la utilización de fármacos por clases farmacológicas el 18,0% fueron principios activos pertenecientes a Terapia Dirigida que se administraron en el 12,6% de los pacientes suponiendo un coste del 68,2%, seguido de los citotóxicos convencionales que supusieron el 78,8% de las preparaciones en el 85,7% de los pacientes y con un impacto en coste del 17,4%. Por último, la inmunoterapia, una clase emergente, representó el 14,4% del coste con tan solo el 1,8% de las preparaciones.

Se elaboraron 56.934 preparaciones y las dos localizaciones tumorales con un mayor número de pacientes, así como de preparaciones, correspondientes al cáncer de mama y al cáncer colorrectal, implicaron un coste de 10.988.910 euros y 6.237.554 euros respectivamente. Esto supone el 56,8% del coste total del grupo de fármacos antineoplásicos por vía intravenosa.

La gestión de viales o el fraccionamiento de viales se aplicó en 38 principios activos de los 61 que se analizaron en el estudio, lo cual supuso un ahorro de 1.141.186 euros. Prácticamente el 80% del ahorro en costes se ha debido a cuatro componentes que por orden de mayor a menor fueron: Trastuzumab (34%), bevacizumab (26%), nivolumab (10%) y paclitaxel albúmina (9%).

Se obtuvieron dos indicadores de eficiencia con el objetivo de poder valorar el grado de optimización de un componente en función del excedente del vial.

Los resultados observados respondieron a factores como la estabilidad fisicoquímica y a la propia programación de los tratamientos en función del día de la semana que se administraron, los cuales influyeron de manera determinante en la cantidad ahorrada. El factor de eficiencia (FE) global

calculado, para todos los principios activos, fue de 0,43 y solo teniendo en cuenta los cuatro componentes que generaron mayor ahorro, se incrementó hasta 0,70. Mediante el mismo cálculo realizado con el indicador GOPA (Grado de Optimización de Principio Activo) se consiguió una ratio de 0,88 y, aplicado a los 4 componentes, de 0,94.

Respecto a los resultados obtenidos en la localización tumoral de mama y colorrectal, observamos que, realizando un redondeo de dosis de como máximo del 5% (descrito en 5 tramos de porcentajes diferentes), se obtuvo un ahorro adicional de 317.327 euros en cáncer de mama y de 211.135 euros en cáncer de colon y recto por el hecho de redondear al tamaño del vial más cercano y evitando abrir un vial.

En el estudio se mide también el impacto sobre la actividad en el área de preparaciones oncológicas del Servicio de Farmacia, cuantificando las URVs producidas tanto en el servicio de farmacia como de la propia área de oncología. El coste global por URV producida en el servicio de farmacia es de 1,24 y en el área oncológica de 0,99. Las actividades de mayor peso en cuanto a la actividad de la farmacia son la elaboración de quimioterapias y la dispensación de medicamentos, en ambos casos con un 36%. Se calcula la complejidad de la actividad y el incremento de la eficiencia obtenida a lo largo del periodo estudiado.

Conclusión: La redosificación y optimización de fármacos y viales en determinados fármacos, cuya presentación comercial no se ajusta a la dosis requerida por el paciente, permite una mayor optimización del consumo, así como un ahorro económico sustancial. No obstante, aunque una gran parte de los centros hospitalarios buscan la eficiencia mediante la redosificación, por lo general, la cultura de la medición de ahorros no se verifica como una práctica generalizada, por lo que, de acuerdo con los resultados obtenidos, se propone extender esta práctica de redosificación y optimización de determinados fármacos y viales en los servicios de farmacia, especialmente en aquellos medicamentos de alto impacto económico y que sus estabilidades fisicoquímicas lo permitan. Asimismo, dicha práctica debe ir acompañada de la implantación de sistemas de medición de resultados y de ahorros económicos obtenidos.

Resumen

Este trabajo de estudio, obtención y gestión de datos durante seis años, en nuestra opinión, abre el camino para seguir investigando en la aplicación de herramientas de análisis de Big Data y Business Intelligence en el ámbito de las farmacias hospitalarias.

1. Introducción

1.1 Impacto del cáncer desde el punto de vista epidemiológico y económico

El cáncer es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad del mundo, y ha cobrado su máxima dimensión a partir de la segunda mitad del siglo XX, coincidiendo con el aumento de la esperanza de vida especialmente en los países más desarrollados¹. En 2020 el cáncer fue responsable aproximadamente de 9,9 millones de muertes según los datos de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) y se estima que esa cifra llegue hasta los 16,3 millones en el año 2040².

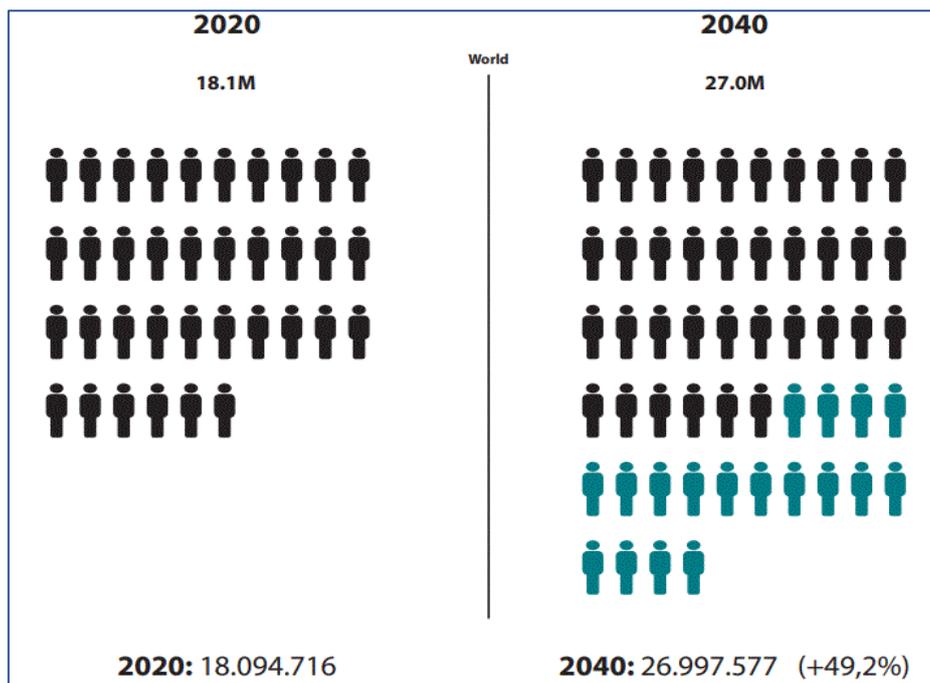


Figura 1. Incidencia estimada de tumores en la población mundial de ambos sexos para el periodo 2020-2040.

Los tumores causantes del mayor número de fallecimientos en 2020 a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (18% del total de muertes), el cáncer colorrectal (9,4%), el cáncer de hígado (8,3%) y el cáncer de estómago (7,7%)³.

Introducción

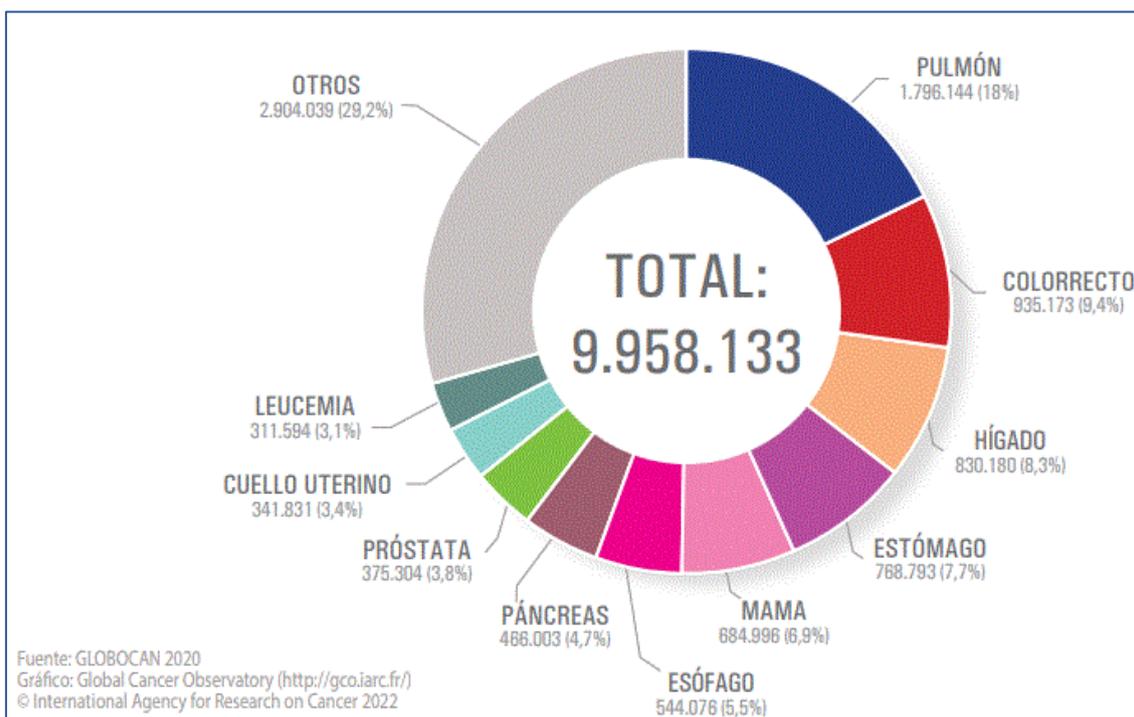


Figura 2. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en 2020, ambos sexos.

Respecto a la incidencia en España, se ha estimado que la mortalidad por cáncer se incrementará progresivamente y que superará los 160.000 casos en el año 2040 ².

En cuanto a la epidemiología del cáncer en nuestro país, en el informe publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica que recoge los datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer en España, se estimaron 277.394 casos diagnosticados para el año 2020 ².

Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) los tumores más diagnosticados dentro de dicha incidencia serían los de colon y recto, próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria (tabla 1).

Introducción

TIPO TUMORAL	N
Todos excepto piel no melanoma	280.101
Mama	34.750
Pulmón	30.948
Próstata	30.884
Colon	28.706
Vejiga Urinaria	22.295
Otros	18.700
Recto	14.664
Linfomas no Hodgkin	9.514
Páncreas	9.252
Riñón (sin pelvis)	8.078
Cavidad Oral Y Faringe	7.779
Melanoma de Piel	7.474
Estómago	6.913
Cuerpo Uterino	6.773
Hígado	6.604
Leucemias	6.279
Tiroides	6.040
Encéfalo y sistema nervioso	4.169
Ovario	3.600
Laringe	3.335
Mieloma	2.963
Vesícula Biliar	2.834
Cérvix Uterino	2.480
Esófago	2.249
Linfoma de Hodgkin	1.590
Testículo	1.428

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2022 según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos). Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)

El cáncer en España también supuso la segunda causa de muerte (109.706 casos, lo que supone el 22,8% de los fallecimientos) en 2020 por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (24,3% de las muertes). Los tumores responsables del mayor número de muertes fueron el cáncer tráquea, bronquios y pulmón (21.918 defunciones) y el cáncer colorrectal (11.131) seguido del cáncer de páncreas (7.427), cáncer de mama (6.651) y el de próstata (5.922). Las enfermedades infecciosas (responsables del 16,4% de los fallecimientos)

Introducción

ocasionaron 80.796 decesos en 2020, 60.358 de los 80.796 totales con identificación positiva de COVID-19 y 14.481 adicionales con alta sospecha. Por consiguiente, y pese a la crudeza de la pandemia, el cáncer siguió siendo responsable de más muertes que el COVID-19 en el mencionado año ⁴.

1.1.1.- Resultados en salud del tratamiento del cáncer: Incremento de la supervivencia

La supervivencia en los pacientes con cáncer se interpreta como la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, en ausencia de otras causas de muerte.

El informe de la SEOM incluye adicionalmente aquellas cifras de supervivencia neta a los 5 años para los tumores diagnosticados en España entre 2008 y 2013. En hombres alcanza el 55,3% y en mujeres el 61,7%. Las diferencias en la supervivencia global son debidas posiblemente a la distinta frecuencia de algunos tumores. En ambos sexos el tumor que representa una menor supervivencia corresponde al cáncer de páncreas (entre el 7 y el 10%). En el caso de los hombres, los mejores datos se registran en próstata y testículo con un 90% de pacientes supervivientes al lustro de haber sido diagnosticados, mientras que en mujeres el de tiroides es el que mejor supervivencia tiene (93%) ². En el proyecto EUROCARE, datos de supervivencia en los pacientes de cáncer en España en el periodo 2000-2007, se confirma el aumento de la supervivencia de los últimos años. Uno de los principales factores de este incremento es la introducción de la innovación oncológica ⁵.

En las últimas décadas la innovación oncológica ha sido uno de los factores que podría haber contribuido a mejorar la supervivencia del cáncer. Por lo que se espera que en el futuro la calidad de vida de los pacientes afectados y las posibilidades de supervivencia de los mismos sean cada vez mayores debido a las investigaciones que constantemente se realizan, y a los nuevos procedimientos asociados a terapias oncológicas novedosas y eficaces como la

Introducción

inmuno-oncología y la biopsia líquida que están cambiando los parámetros clínicos de la enfermedad ^{6,7}.

Las innovaciones y estrategias contra el cáncer han sido la causa de un incremento en la supervivencia de los pacientes, que frente al 30% que suponía hace algunos años, hoy en día supera el 53% ⁸. Esto es consecuencia de los avances terapéuticos y de una mayor formación e información de la sociedad; lo que ha significado una potenciación de la práctica de hábitos saludables, como por ejemplo dejar el tabaco, utilizar medidas preventivas como las vacunas contra el Virus del Papiloma humano o las pruebas de cribado que permiten detectar el cáncer en las fases precoces de su desarrollo, lo que contribuye a su control ².

La supervivencia global a los 5 años del cáncer en España se sitúa en torno al 58%, cifra relativamente distanciada de la que reportó la Sociedad Americana de Cáncer con un 68% y que según EUROCARE nos sitúa en la media europea, aunque con techo de mejora respecto a otros países ^{2,9,10}.

En el aspecto médico, la supervivencia al cáncer se debe, además de a lo anteriormente referido, a las investigaciones realizadas que han contribuido a un mejor conocimiento molecular y genético de los tumores, lo que se traduce en la disponibilidad de un mayor número de fármacos que los combaten con elevada efectividad. La medicina, en este periodo, ha podido llevar a cabo una mayor personalización de los tratamientos mejorando con ello la atención a las necesidades de cada paciente con estudios genéticos individualizados y otras herramientas incorporadas a la lucha contra el cáncer ¹¹.

1.1.2 Impacto económico del tratamiento del cáncer

En la última década ha habido un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer impulsado por los avances en medicina personalizada y en la inmuno-oncología, lo que ha implicado un incremento del coste del tratamiento oncológico al emerger nuevos fármacos y dianas terapéuticas y se espera que esta tasa de crecimiento se mantenga durante los próximos 5 años. A todos

Introducción

estos avances, se le suma la combinación de terapias, la mayor duración de los tratamientos y la posibilidad de recibir múltiples líneas terapéuticas, lo que hace que el coste de los medicamentos sea desmesurado ^{12,13}.

Los costes globales totales de la terapéutica oncológica y los medicamentos de soporte aumentaron a 150 mil millones dólares en 2018, frente a los 107 mil millones dólares en 2015 ¹⁴. En 2018 ha supuesto un aumento del 12,9% marcando el quinto año consecutivo de crecimiento de dos dígitos ¹⁵.

En el informe de 2021 sobre tratamientos de la Agencia Europea de Medicamentos se señaló el récord de 54 principios activos aprobados en el último lustro. Oncología con 12 nuevas moléculas fue el área con mayor número de autorizaciones ¹⁶.

Cada año aumenta el abanico de oportunidades terapéuticas a los pacientes diagnosticados de cáncer. En los Estados Unidos el coste de la terapia antineoplásica superó los 56 mil millones dólares en 2018 y alcanzó los 71 mil millones de dólares en 2020 y fuera de los EEUU los costes de oncología excedieron los 66 mil millones de dólares, crecimiento impulsado por la terapia dirigida y la inmuno-oncología, concretamente el uso de los inhibidores de PD-1 / PD-L1 así como terapias micromoleculares y anticuerpos monoclonales ^{15,16}.

Revisando la literatura nos encontramos con datos y aproximaciones similares respecto al crecimiento de los costes, así pues, tal y como se muestra en la figura 3, a pesar de la presencia de los biosimilares y los vencimientos de patentes que contribuyen a reducir los costes, el crecimiento está en el rango del 6% a 9% anualmente con una previsión de 206 mil millones de dólares a nivel global en 2022. Por otro lado, Mariotto y cols. calcularon que, tan solo en Estados Unidos, el coste de la atención del cáncer superaría los 173 mil millones de dólares en 2020 lo cual representaba uno de los costes de mayor crecimiento en la atención médica y un incremento del 39% respecto a 2010 ¹⁸. El coste de la atención médica atribuido al cáncer en dicho país se prevé que aumente drásticamente en 2030 hasta los 246 mil millones de dólares basándose únicamente en el crecimiento poblacional ¹⁹.

Introducción

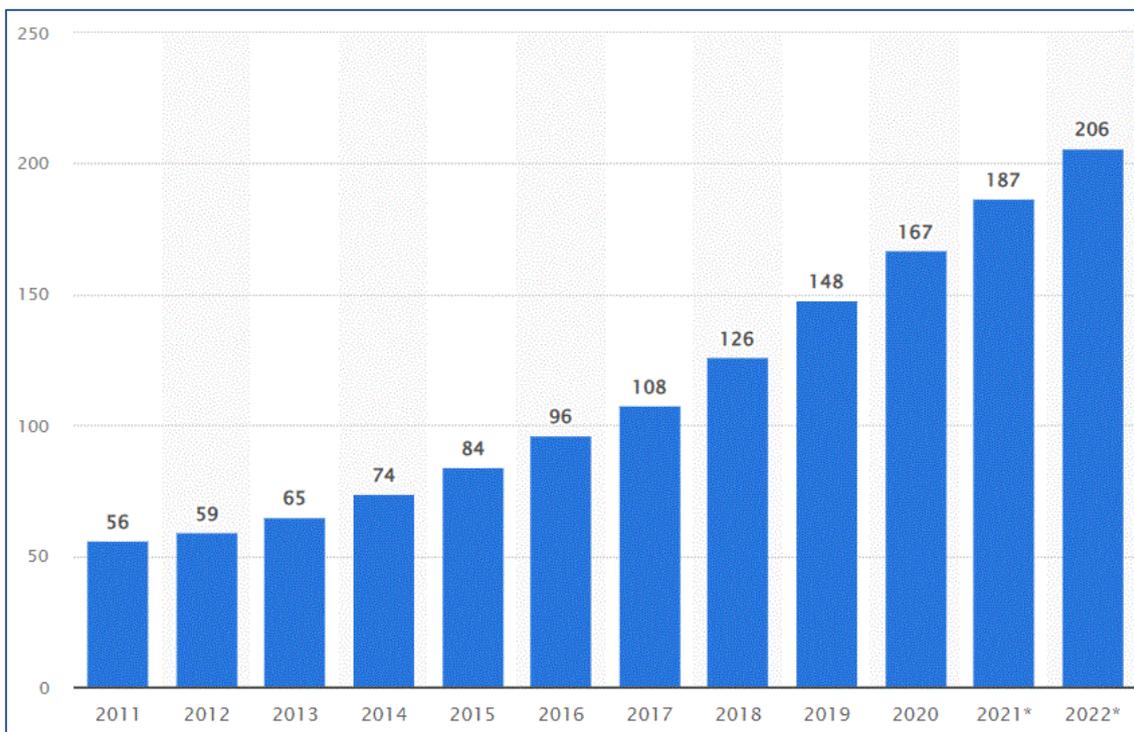


Figura 3: Gasto global en oncología desde 2011 a 2022 en miles de millones de dólares. Fuente: Statista 2022.

El aumento de los tratamientos innovadores en los últimos años, acompañado de un fuerte enfoque en todos los sistemas de salud para aumentar el diagnóstico temprano y ampliar el acceso de los pacientes a los tratamientos, ha resultado en un gasto global en medicamentos oncológicos que alcanza los 164 mil millones de dólares en 2020 y una estimativa de 269 mil millones de dólares para 2025 ¹⁷.

Sin embargo, la pandemia por COVID-19 continúa teniendo un impacto sustancial en la atención del cáncer donde oncólogos en los EEUU, Japón y Europa señalan una reducción de los casos entre un 26% y un 51% respecto a los niveles pre-pandemia; así como retrasos en los tratamientos necesarios y, exámenes de detección entre un 11 y un 23%, por debajo de los niveles de referencia e incluso una proporción cada vez mayor de sus nuevos pacientes que presentan cáncer metastásico ¹⁷.

Introducción

En España es bien conocido que la pandemia ha impactado también de forma negativa sobre la atención de otras patologías. En el caso concreto de la atención a los pacientes con cáncer, se ha señalado que ha supuesto una disminución del 20,8% en los pacientes recién diagnosticados ²⁰. Un estudio realizado en Cataluña evidenció una reducción del 34% en los diagnósticos de neoplasias malignas entre marzo y septiembre de 2020 en comparación con lo esperado. Este infradiagnóstico fue mayor en hombres con más de 64 años y en algunos tipos de cáncer (piel, colorrectal, próstata) ²¹. Por otro lado, el 'Informe Sespas 2022' ha cifrado en un 50% la caída de los diagnósticos en el caso concreto de cáncer de colon y recto durante el confinamiento ²².

La innovación en investigación oncológica sigue creciendo y está impulsada sin duda por la I+D de la industria farmacéutica. Cada vez el enfoque de investigación está más relacionado con el conocimiento de la biología molecular del cáncer y con las características genéticas de los tumores ya que el cáncer es fundamentalmente una enfermedad genética ²³.

La patronal de la industria farmacéutica de Estados Unidos, en 2018 señaló que existían un total de 1.120 medicamentos y vacunas en desarrollo en el área de oncología ²⁴. El número total de nuevos fármacos en proceso de I+D alcanzó casi 3.500 en 2020, un 75% más que en 2015 ¹⁷.

Tal y como se muestra en la figura 4, desde el periodo de 2016 a 2020, se lanzaron 62 terapias novedosas para el tratamiento del cáncer solamente en los EEUU, acumulándose un total de 121 en los últimos 20 años. Los lanzamientos de terapias oncológicas innovadoras varían en todo el mundo; China, en particular, lanzó 37 en los últimos cinco años y en un conjunto de países de la Unión Europea, como Alemania, Francia, Italia y España, junto con Reino Unido, fueron lanzados un total de 53 desde 2016 ¹⁷.

Introducción

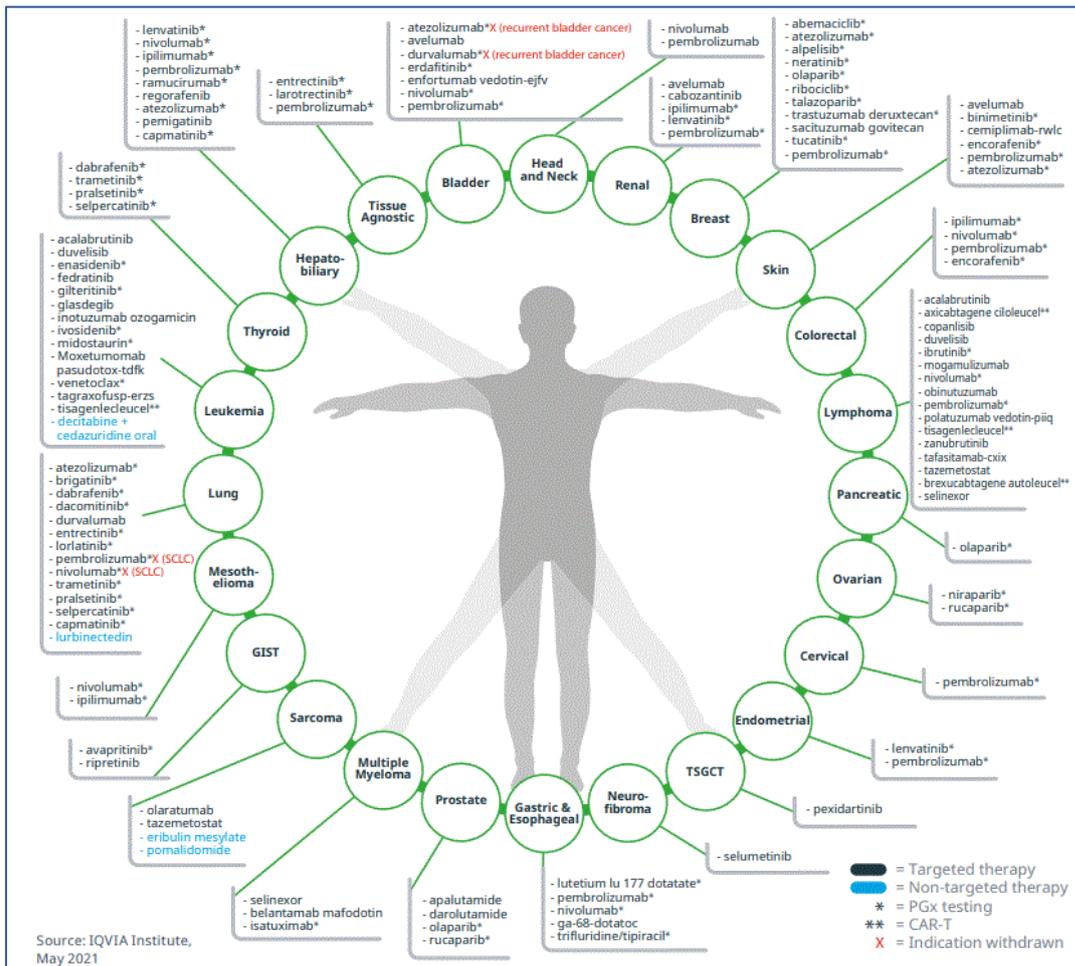


Figura 4. Aprobaciones en EE.UU. de nuevo principio activo en oncología por tipo de tumor 2016–2020. Fuente: IQVIA Institute, 2021 ¹⁷.

El *pipeline* oncológico en etapa avanzada de desarrollo supera las más de 849 moléculas en 2018, un 19% superior a 2018 y un 77% más que en 2008, debido al creciente número de terapias dirigidas. Casi 450 terapias inmunoncológicas se encuentran actualmente en desarrollo en todas las fases donde se incluyen 43 tipos de cáncer. El creciente número de medicamentos en trámite en etapa tardía es particularmente notable debido a la variedad de mecanismos que se están explorando y al número de empresas farmacéuticas involucradas, el 91% de las investigaciones en etapa tardía se dirigieron a terapias biológicas y moléculas pequeñas en lugar de terapias no específicas como los agentes citotóxicos ²⁵.

El informe *Global Oncology Trends 2021*, publicado por [IQVIA](#), apunta a que casi 740 compañías farmacéuticas u organizaciones tienen uno o más medicamentos oncológicos en desarrollo en etapas avanzadas, la mayoría (80%) de empresas biofarmacéuticas emergentes. Así pues, se correlaciona con el número de ensayos clínicos iniciados que alcanzó un nuevo máximo de 1.600 en 2020 a pesar de las interrupciones causadas por la pandemia y reflejan un cambio notorio hacia la investigación en cánceres raros desde 2015 ¹⁷.

1.1.3 Acceso a la innovación farmacológica

La incorporación de innovaciones terapéuticas debe cumplir un triple objetivo, garantizar el acceso, la eficiencia y sostenibilidad del sistema y la compensación del esfuerzo innovador. Para ello sería necesario definir la innovación terapéutica como tal, pero ninguna definición es la de referencia internacional. La *Internacional Society of Drugs Bulletins* propuso tres tipos de innovación: la comercial, la tecnológica y el avance en terapéutica ²⁶. Esta última es la que se ha de tomar en consideración y la que implica un beneficio para el paciente si se compara con la terapia estándar anterior. Pero si revisamos las evaluaciones realizadas en los últimos años de los tratamientos comercializados, los beneficios son menores de los esperados que mostraban los ensayos clínicos inicialmente, aunque su precio no se relacione con ese beneficio aportado ²⁷.

La realidad es que hay una tendencia natural hacia el aumento del gasto provocada por el envejecimiento y la cronicidad de la población y por un incremento en la innovación constante que hace que tanto las comunidades científicas como las agencias reguladoras adopten una posición de revisión acelerada de los trámites y de la gestión de la cartera de innovación terapéutica para poder estar a la altura. En esta línea de intentar seguir el ritmo, la FDA, por ejemplo, ha aprobado el doble de agentes antineoplásicos en la última década ^{28,29}.

Introducción

Pero estos avances farmacológicos, no siempre se introducen en un sistema sanitario al mismo tiempo, de manera que existen grandes diferencias entre países e incluso entre regiones o autonomías de un mismo país, lo que no contribuye, precisamente, a una mayor calidad, eficacia o supervivencia de todo el conjunto de los pacientes oncológicos de un mismo sistema sanitario ³⁰⁻³².

El principal factor es el elevado coste de los medicamentos, lo que suscita interrogantes sobre la sostenibilidad del sistema y se plantean iniciativas basadas en el concepto de que el pago de la innovación debe estar ligado al valor que esta aporta a los pacientes, entendido como beneficio clínico.

Es difícil establecer el valor terapéutico en condiciones de práctica real debido a que la innovación terapéutica conlleva a menudo a incertidumbres que derivan de la evidencia disponible limitada al entorno de los ensayos clínicos y con resultados complicados de extrapolar en práctica clínica real ³³.

En la tabla 2 se muestra los diferentes tipos de incertidumbres:

1. Incertidumbres en la efectividad y seguridad del medicamento, relacionadas principalmente con la utilización en práctica clínica y población que puede y suele ser diferente de la definida en el ensayo clínico.
2. Incertidumbres respecto a la eficacia comparada con otras alternativas.
3. Incertidumbre sobre el impacto económico real del medicamento, debido principalmente a las dificultades en las estimaciones de prevalencia e incidencia y/o por el uso en poblaciones con criterios diferentes del ensayo clínico o de ficha técnica.
4. Incertidumbre en la relación coste-efectividad, tanto relacionada con la incertidumbre en la efectividad como con los costes directos, y sobre todo, indirectos.

Tabla 2. Incertidumbres en la innovación terapéutica oncológica.

El concepto de desarrollo sostenible aparece por primera vez en 1987 en la publicación del informe Brundtland para las Naciones Unidas definido como aquel que satisface las necesidades del presente sin comprometer las necesidades de las futuras generaciones ³⁴. En 2015, la ONU aprobó

Introducción

la Agenda 2030 ³⁵, la cual contiene los Objetivos de Desarrollo Sostenible, una serie de aspectos comunes para garantizar el bienestar de las personas y proteger el planeta. El sector de la salud, y en particular el del cáncer, es uno de los que más se pueden beneficiar de este desarrollo y en concreto de la innovación sostenible, aquella que utilizando la tecnología como eje principal tiene un impacto positivo en la sociedad y al mismo tiempo es rentable económicamente.

La OMS analiza el acceso a de los nuevos fármacos en los 27 países que forman la Unión Europea y desarrolla posibles estrategias que puedan ayudar a los gobiernos a que el acceso sea más sostenible y que implique una reducción de los costes de esos nuevos medicamentos ³⁶. La OECD expone en un informe que una de las principales barreras para el acceso a la innovación es la de los elevados precios de los nuevos medicamentos por lo que solicita una evaluación de la fijación de precios de forma regular ³⁷.

A pesar de que grupos de expertos que asesoran a la Comisión Europea exigen en este campo una mayor transparencia de los precios y los costes e implantar medidas específicas dirigidas al análisis de las leyes de patentes ³⁸, muchos oncólogos con elevado prestigio en las comunidades científicas han puesto de manifiesto su disconformidad ante el sistema ya que son concedores del peso que tiene el precio del fármaco en la carga económica del tratamiento del cáncer ³⁹⁻⁴¹.

Pero esta situación crítica no es provocada solo por el tema del coste de los medicamentos. El acceso no es igual en todos los países de la Unión Europea (UE), España se sitúa en un plano inferior en cuanto al acceso a la innovación. Basándonos, por ejemplo, en los datos publicados por la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA) en cuanto a la disponibilidad de fármacos oncológicos aprobados por la EMA en los distintos países y la media de tiempo para la aprobación de financiación de los mismos, tal y como se muestra en la figura 5 y 6, España se encuentra en la media de la UE en cuanto a fármacos aprobados (54%) y la media de tiempo hasta su aprobación es de 453 días (media de la UE 561 días) ⁴² frente a los 120 días de Alemania.

Introducción

En la misma línea, en el estudio WAIT se constata que el nivel de acceso a los nuevos medicamentos es inferior en España respecto a países de nuestro entorno cercano revelando que solo el 54% de los fármacos están financiados por el sistema público frente al 88% de Alemania o más del 80% de Italia e Inglaterra. Por otro lado, el tiempo medio de aprobación en nuestro país es de 453 días lo que supone una gran diferencia respecto a los 120 días de Alemania o los 257 de Francia ⁴².

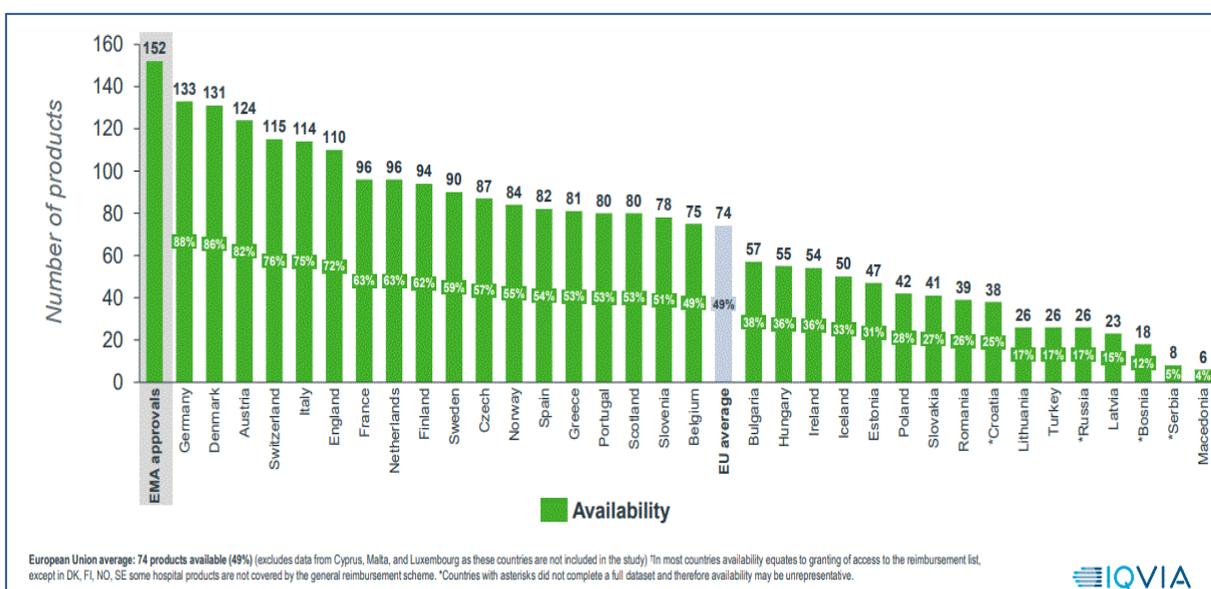


Figura 5. Nivel de acceso a los nuevos medicamentos en Europa (2016-2019), medido por la cantidad de fármacos disponibles para los pacientes en 2020* ⁴².

*El porcentaje se corresponde con la cifra de medicamentos reembolsados en cada país con respecto a las aprobaciones de la EMA

Introducción

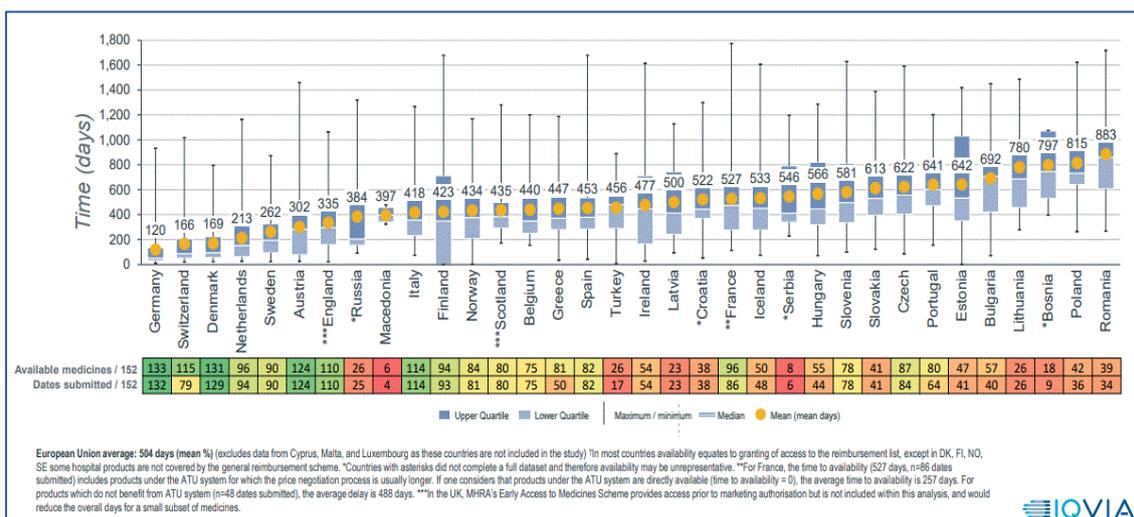


Figura 6. Tiempo hasta disponibilidad* (2016-2019) ⁴².

*El tiempo de disponibilidad (anteriormente conocido como tiempo de demora) son los días entre la autorización de comercialización y la fecha de disponibilidad para los pacientes en los países europeos.

No debemos olvidar que el sistema cuenta con estabilizadores que contienen el crecimiento del gasto como, por ejemplo, la pérdida de patentes y las consecuentes bajadas de precios; la entrada de los biosimilares; el hecho de que muchas innovaciones estén dirigidas a subgrupos limitados de la población o, incluso, decisiones sobre desinversiones basadas en criterios de eficiencia.

No obstante, todas ellas, sin embargo, no son suficientes para contrarrestar el ritmo del impacto de la innovación.

A modo de ejemplo, la crisis económica que se inició en 2008 trajo consigo la contención del gasto público y por consiguiente del gasto dedicado a sanidad. Así, el gasto público ha ido disminuyendo y en 2014 se situó en 61.919 millones de euros, 8.700 millones menos que en 2009. En 2015 y según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad, el gasto sanitario empezó a recuperarse, aunque todavía se sitúa por debajo de los niveles de 2008. Durante esos años las medidas de contención de gasto farmacéutico se han incrementado, resultando en una disminución de casi 3.000 millones de euros entre 2009 y 2015

⁴³.

En este contexto, se plantea como prioridad la búsqueda de medidas para conciliar el acceso a la innovación y disminuir la tensión presupuestaria. Y con

Introducción

ese fin, los últimos años se han venido desarrollando propuestas para analizar el valor clínico, teniendo en cuenta factores como la eficacia, la efectividad, calidad de vida y coste de los tratamientos ^{44,45}.

Es lógico que en la última década el gasto en farmacia hospitalaria se haya ido incrementado de forma notoria, ganando cada vez más peso al gasto que supone la oficina de farmacia derivada principalmente de las recetas.

Además, el mercado farmacéutico hospitalario está menos analizado y es menos transparente que el mercado farmacéutico a través de receta. De hecho, presentan diferencias relevantes ya que el hospitalario cuenta con medicamentos con costes por paciente mucho más altos, pero en cambio con un volumen de pacientes más bajo, así pues, en terapias tipo CAR-T y medicamentos ultra huérfanos que están dirigidos exclusivamente a población muy minoritaria y seleccionada, conlleva un elevadísimo coste.

El crecimiento del gasto hospitalario en España ha superado de forma destacada el gasto farmacéutico a través de receta dispensada en oficina de farmacia. Este hecho justifica el aumento del gasto farmacéutico total.

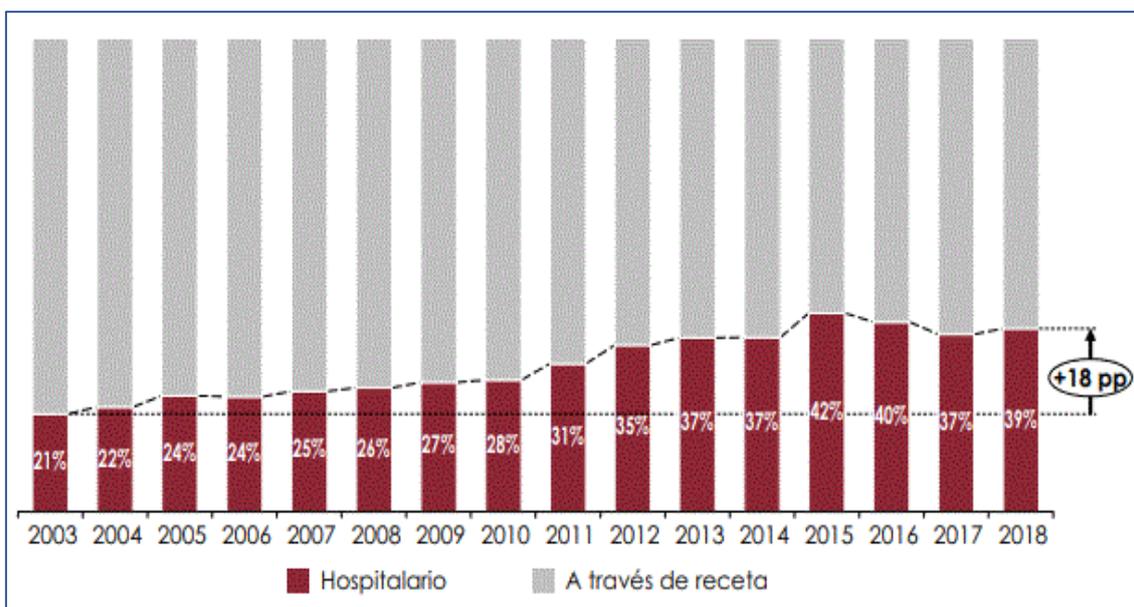


Figura 7: Composición del gasto público total en España entre 2003 y 2018 (% respecto al total).

Introducción

El gasto farmacéutico hospitalario en nuestro país pasó de los 2.324 millones de euros en 2003 a los 6.613 millones en 2018. Durante el año 2018 el gasto conjunto en bienes de equipo de alta tecnología y en medicamentos en el ámbito hospitalario implicaron aproximadamente 7.000 millones de euros ⁴⁶.

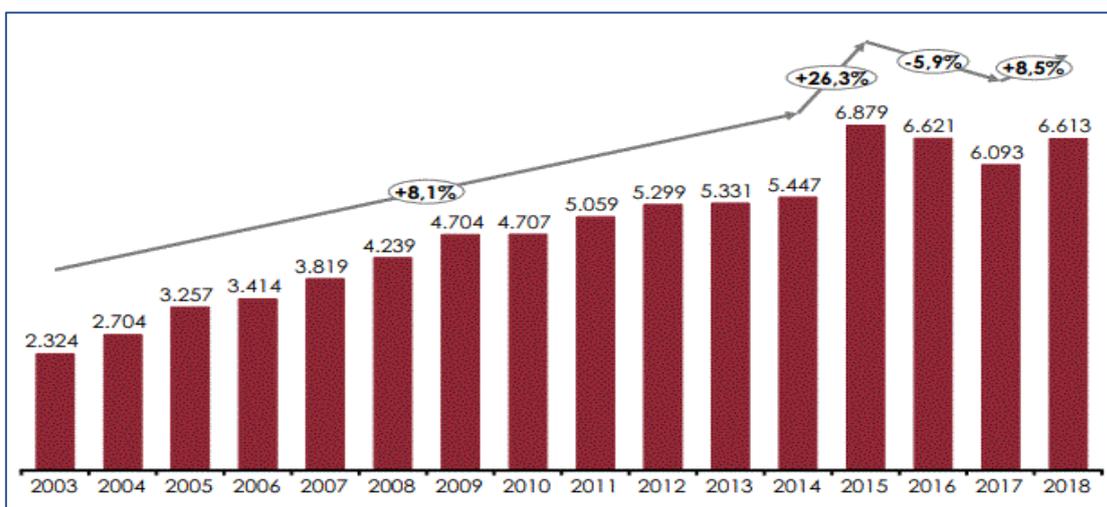


Figura 8. Gasto farmacéutico hospitalario público en España entre 2003 y 2018 (en millones de euros).

Las previsiones indican que el gasto farmacéutico hospitalario va a continuar aumentando y una de las razones principales la constituyen algunos medicamentos innovadores de alto impacto económico en áreas como el de la oncología ⁴⁶.

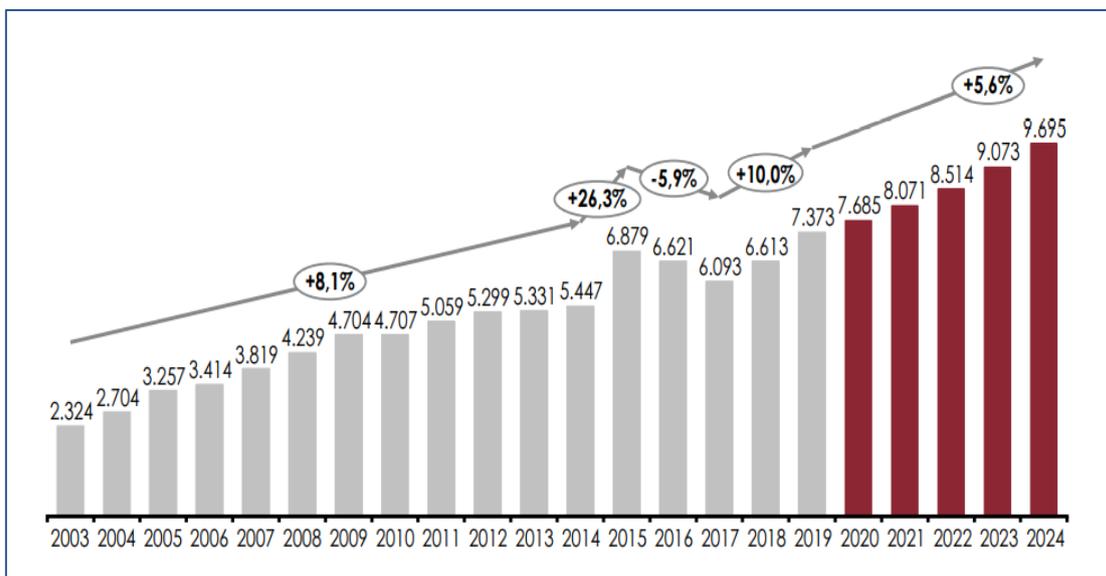


Figura 9: Valores observados (2003-2019) y proyecciones (2020-2024) del gasto farmacéutico hospitalario del SNS.

De hecho, datos recientes de 2022 apuntan a un gasto durante el año anterior en esta partida que supera los 8.408 millones de euros ⁴⁷.

Debido a diferencias en las medidas de contención del gasto, a diferentes objetivos de farmacia y a diferencias en los procedimientos de contratación, negociación y compra, se constata una gran variabilidad entre las CCAA y hospitales en cuanto a la gestión de la Farmacia Hospitalaria (FH) y a los resultados de gasto por cápita ⁴⁶.

Se detalla a continuación actuaciones dirigidas a mejorar la eficiencia en el ámbito del gasto farmacéutico hospitalario y que tratan de garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario sin alterar e incluso mejorar la prestación a los pacientes.

1.- Acceso al medicamento en lo que se refiere a las decisiones de financiación y fijación de precios.

Introducción

Ya la Ley del medicamento de 1990 introducía el concepto de la financiación selectiva asociado al término de eficiencia ⁴⁸ y, desde 2002, la legislación española contempla los análisis coste-efectividad (CE) como uno de los criterios a tener en cuenta en la financiación de medicamentos ⁴⁹. Sin embargo, y pese a la cantidad de aproximaciones y estudios que se han realizado en España, estos análisis de evaluación económica de intervenciones sanitarias (IEES) siguen teniendo poco peso en nuestra toma de decisiones, no siendo así en otros países que sí las han incorporado con diferentes fórmulas en su día a día ⁵⁰.

El proceso de la incorporación de un medicamento a la prestación farmacéutica del SNS finaliza con la decisión de la *Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos* (CIPM), pasando previamente por la etapa de investigación sobre el medicamento (fases preclínica y clínica), y por la de autorización por parte de la AEMPS y, por último, la etapa de la financiación y fijación de precio que, a su vez, consta de varias etapas tal y como se muestra en la siguiente figura ⁴⁶:

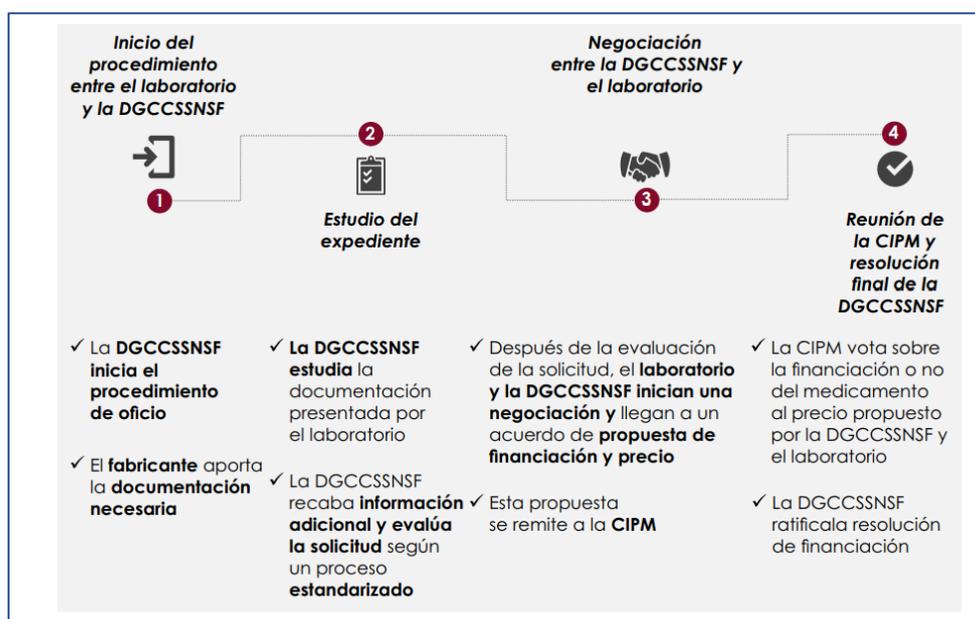


Figura 10. Etapas del proceso de Financiación y fijación del precio.

En este proceso de financiación y fijación de precio, el Ministerio de Sanidad aprobó en marzo de 2019 el Comité Asesor de la Financiación de la Prestación Farmacéutica del SNS como herramienta que proporciona asesoramiento,

Introducción

evaluación y consulta de la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones del CIPM en materia de criterios de eficiencia ⁵¹.

Aunque el marco legal aboga su uso, se ha constatado que en la práctica no existe a nivel estatal una sistemática y un uso de la evaluación económica en la toma de decisiones con carácter general y en particular en la evaluación económica de terapias oncológicas, y que solo a una parte de los medicamentos financiados se vincula el Coste Efectividad a la fijación del precio ⁴⁶. Son actualmente los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) las principales herramientas de soporte en la toma de decisiones. Dicho documento fue consensuado entre la AEMPS, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS (DGCYF) y los representantes de las Comunidades Autónomas (CCAA), siendo la gobernanza de los IPT en el SNS de la CPF. Posteriormente, se redactó el *Plan para la consolidación de los informes de posicionamiento de los medicamentos en el SNS del 3 de febrero de 2020* ⁵².

Los IPT han sido un punto de inflexión teórico en el posicionamiento corporativo de los medicamentos en el SNS, aportando supuestamente información rigurosa e imprescindible a todos los agentes del sistema sanitario para la toma de decisiones. Se establecieron con el fin de ayudar a reducir los retrasos y la inequidad en el acceso a innovaciones, pero se ha demostrado que no están funcionando como debería ya que mezclan la evaluación económica con la evaluación clínica no siendo nada efectivo el abordaje de las dos evaluaciones en el mismo informe. A las deficiencias anteriormente descritas se suma la falta de consonancia entre el IPT y la ficha técnica del medicamento, donde el 57% de los IPTs reflejan restricciones de uso sin estar acordes con la ficha técnica del fármaco.

Recientemente, se ha creado la red de evaluación de medicamentos, denominada *REvalMedSNS*, formada por las alianzas entre DGCYF, AEMPS y las CCAA con el objetivo de modificar la metodología para el diseño y aprobación de los futuros IPT, pero parece ser que sigue teniendo las mismas

Introducción

limitaciones al no implementar las resoluciones a nivel estatal y que siga dependiendo de las CCAA la cartera de prestaciones ⁵³.

A pesar de que el plan es ambicioso en el ámbito regulatorio, no parece incorporar medidas para garantizar su cumplimentación a nivel estatal. Sería interesante que esta red fuera capaz de obtener información del grado de implementación de las resoluciones a nivel del Estado. Es difícil entender que la cartera de prestaciones para escenarios con un IPT bien definido siga dependiendo de cada CCAA, o en el peor de los casos de cada una de las CFT a nivel local.

En este contexto se ha evidenciado el pobre papel que juegan las CCAA en el peso decisorio sobre la fijación de precios al contrario de lo que sucede en otros países como Italia o Canadá ⁴⁶.

A nivel regional existen diferentes mecanismos de control de gasto y evaluación de medicamentos como los Comités Autonómicos de Evaluación (CAE) y a nivel hospitalario están las CFT en los Servicios de farmacia, comisiones multidisciplinares que deciden la inclusión o exclusión de medicamentos en la guía farmacoterapéutica y establecen protocolos de prescripción y programas de intercambio terapéutico cuando se requiere.

Cabe señalar que la toma de decisiones respecto a selección y posicionamiento terapéutico se realiza a nivel autonómico y/o local, quedando en muchas ocasiones en manos de los distintos hospitales, donde los servicios de Oncología Médica, Farmacia Hospitalaria, Anatomía Patológica y Análisis Clínicos juegan un papel fundamental. Además, en muchos casos, la industria farmacéutica ha tenido que proveer a los hospitales de la tecnología necesaria para garantizar la determinación molecular que permita el acceso al medicamento que comercializa. Un tercer factor, y probablemente el más importante en cuanto a la inequidad a nivel estatal, concierne a los distintos sistemas de regulación a nivel autonómico y local. En muchos centros la Comisión de Farmacia y Terapéutica (CFT) es el órgano colegiado que mantiene la potestad de incluir o rechazar un medicamento autorizado por el sistema en su guía farmacoterapéutica.

Introducción

El informe de 2020 de la Comisión Permanente de Farmacia para la consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) identificaba una gran variabilidad en la decisión de las CFT con respecto a diez fármacos de los cuales dos eran oncológicos. Como ejemplo, el ramucirumab en la indicación de cáncer gástrico avanzado estaba incluido en la cartera de servicios en apenas el 20% de los centros, habiendo sido rechazado por un 60% de las comisiones de farmacia; en el resto la decisión era colegiada caso por caso. La utilización de pertuzumab en combinación con trastuzumab en la indicación de neoadyuvancia del cáncer de mama HER2-positivo había sido rechazada por un 30% de los hospitales. En global, el posicionamiento de las CFT con el IPT tenía un grado de coincidencia del 54%; y todavía más preocupante, es el hecho de que el posicionamiento de las CFT coincidiese más con los criterios de uso racional de los informes del grupo GENESIS que con los del propio IPT ⁵².

2.- En el uso racional del medicamento.

2.1 La aplicación de estrategias como la utilización de biosimilares tanto en el inicio del tratamiento como en el intercambio, se ha demostrado que en los últimos años, se comportan como medicamentos reguladores del mercado e introducen una competencia en el sistema que se refleja en una bajada notable de los precios con el fin de preservar la sostenibilidad.

La entrada en el mercado de los biosimilares significa una innovación en el campo de los medicamentos biotecnológicos que ha permitido mejorar y hacer más eficaz la gestión de los recursos sanitarios al disminuir los costes, aumentar la competitividad y permitir un mayor acceso a los medicamentos. Con su introducción se incrementa la posibilidad de:

- Tratar a un mayor número de pacientes con fármacos biológicos y con el mismo presupuesto.
- Incrementar la plantilla de profesionales que atiendan a pacientes oncológicos.
- Adquirir e incorporar nuevos fármacos específicos contra el cáncer.
- Aumentar la competencia de precios entre compañías.

Introducción

- Posicionar al biosimilar a una anterior línea de tratamiento.
- Incentivar y acelerar la investigación de las compañías de originales para el desarrollo de nuevas moléculas.

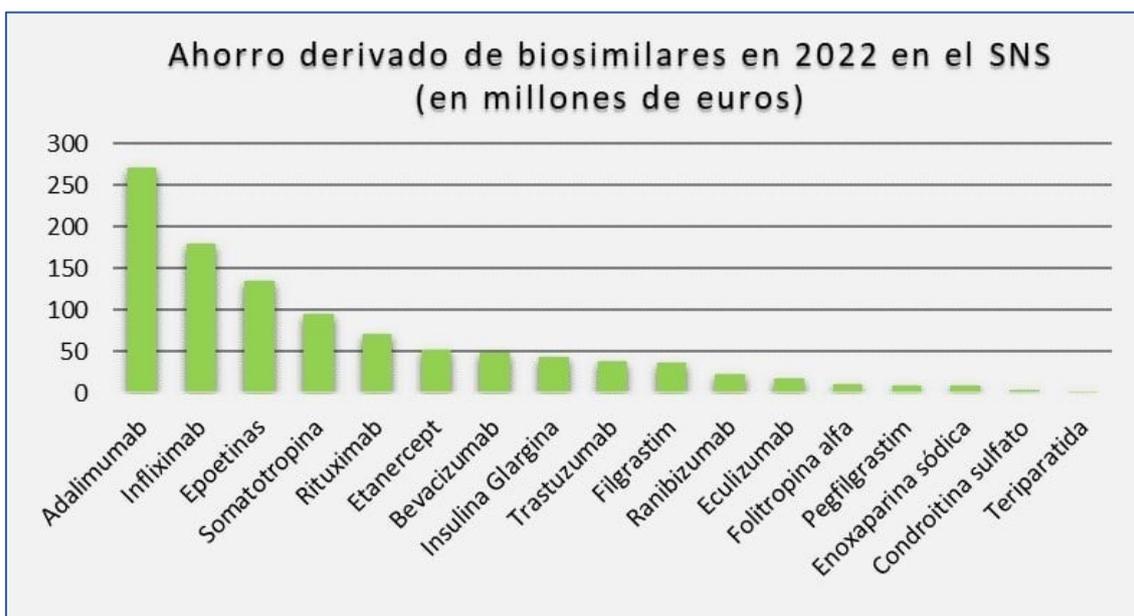


Figura 11. Ahorro derivado del uso de biosimilares en 2022 en el SNS (en millones de euros).

El mayor impacto económico de los biosimilares se da en aquellas moléculas más complejas y de mayor precio (correspondiente en mayor medida a los anticuerpos monoclonales) destinadas al tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (etanercept, infliximab y adalimumab) y tumorales (trastuzumab y rituximab).

El ahorro estimado en España producido por los biosimilares desde 2009 hasta 2019 ha sido de 2.306 millones de euros. En el periodo correspondiente a 2020-2022 se calcula que el ahorro para Sistema Nacional de Salud (SNS) superará los 2.850 millones de euros según datos de Biosim ⁵⁴.

Introducción

2.2. Otro factor que mejora la eficiencia, es la integración del farmacéutico en las unidades clínicas dentro de los equipos multidisciplinares, racionalizando el gasto fuera de la farmacia mediante el conocimiento del medicamento e induciendo indirectamente un cambio cultural dentro de la organización ⁵⁵.



Figura 12. Estructura del equipo multidisciplinar.

2.3. La optimización de medicamentos en las unidades de elaboración y farmacotecnia con fórmulas de redosificación y fraccionamiento de fármacos dentro de los servicios de farmacia.

3.- Propuestas relacionadas con la contratación pública, compra de medicamentos y negociaciones de precios.

La normativa aplicable a la contratación de medicamentos general del sector público es, la Ley 09/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público (LCSP), pero la realidad demuestra que una elevada cantidad de adquisiciones se realiza al margen de esta normativa por medio de compras directas a los laboratorios farmacéuticos, por lo que hay campo de mejora por delante ⁵⁶.

4.- Fijación del modelo de objetivos e incentivos de los profesionales.

Este modelo tiene su origen en los acuerdos de gestión que son contratos que se firman entre el servicio regional de salud y los hospitales o servicios clínicos o áreas sanitarias. En estos contratos, se fijan unos incentivos a cambio de poner en marcha y desarrollar objetivos e indicadores que se quieren impulsar alineados con los planes de las organizaciones.

De esta forma, se implantan estrategias de introducción de genéricos y biosimilares fijando incentivos relacionados a su prescripción con el objetivo de aumentar la penetración en los centros e incrementar su uso. Estos incentivos que pueden ser las ganancias compartidas, una parte de esos ahorros conseguidos se destina o bien al hospital/ servicio o medico prescriptor.

Nos encontramos con incentivos monetarios (retribución económica), incentivos no monetarios (formación o participar en proyectos) e incentivos mixtos.

5.- Sistemas de contabilidad analítica o contabilidad de costes

Son herramientas muy potentes para gestionar el control del gasto, la evaluación de la calidad asistencial y la eficiencia de los procesos de los servicios clínicos.

Aunque la mayor parte de los hospitales españoles tienen implantados sistemas de contabilidad analítica, con diferente grado de alcance y desarrollo por comunidades autónomas y hospitales, en la práctica sus funcionalidades poseen una serie de limitaciones que dificultan que puedan ser plenamente utilizados con el fin de gestionar, controlar el gasto y evaluar la eficacia y la eficiencia hospitalaria.

Las principales limitaciones identificadas son, la falta de homogeneización en la metodología de imputación de costes, elevado desfase temporal para disponer de la información en el momento, falta de estándares para comparar entre centros, fiabilidad limitada de los datos y problemas de interoperabilidad al no estar integrados con el resto de las herramientas informáticas.

6.- Establecer sistemas de gestión de medicamentos basado en Resultados en Salud

La medición es clave para asegurar la calidad asistencial, la sostenibilidad y el acceso a la innovación. La estrategia de pagar en función de los resultados obtenidos hace preciso definir el concepto de valor. Se define valor como “*la mejora de los resultados sanitarios para los pacientes por cada dólar gastado*” y supone reconocer que, en la práctica, valor y eficiencia pueden ser considerados términos equivalentes ⁵⁷.

El análisis coste-efectividad (CE) sigue siendo el método de referencia para maximizar los resultados en salud de la sociedad con los recursos disponibles. Para Interpretar los resultados se requiere establecer unos valores de referencia que sirvan de guía sobre lo que sería un valor razonable para el sistema sanitario, de ahí que surgen los umbrales de eficiencia que se utilizan habitualmente para ayudar en las decisiones sobre incorporación de nuevas intervenciones sanitarias más caras y efectivas. En España puede ser razonable utilizar unos valores de referencia que estarían comprendidos entre los 25.000 y los 60.000 de euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC), aunque la cuestión clave más que la cifra en sí, es, si el SNS está preparado para implantar un modelo de pago basado en el valor que ayude en las decisiones de financiación y a mejorar la previsibilidad y la transparencia del proceso ⁵⁸.

La investigación en resultados en salud (IRS) es una disciplina que pretende cuantificar, analizar e interpretar los resultados en salud que generan las distintas intervenciones sanitarias ⁵⁹.

La IRS, surge a finales de los años 80, al observarse que no está correlacionado los resultados obtenidos en condiciones experimentales (eficacia) de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con los resultados atribuibles de la propia intervención aplicada en condiciones de práctica clínica (efectividad). Los primeros estudios de IRS o también llamados *Health Outcomes Research* (HOR) fueron promovidos por la *Agency for Health Care Policy and Research* (AHCPR) de EEUU ^{60,61}.

Introducción

Para cuantificar los resultados en salud (RS) es necesario diseñar instrumentos de medida estandarizados, es decir, indicadores robustos con validez predictiva, que sean comparables y reproducibles y de la misma forma viables y accesibles y que nos aporten en todo momento información sobre los tratamientos en un punto concreto y su evolución en el tiempo.

La evaluación de los RS nos ayuda a establecer indicadores que nos midan la efectividad/eficiencia de las directrices o intervenciones farmacoterapéuticas. Nos permite comparar prácticas entre diferentes servicios de salud similares y decidir por qué servicios se ha de apostar e implantar prácticas de excelencia y estándares de calidad y de eficiencia.

Así pues, el conjunto de estándares que ha desarrollado el *International Consortium of Health Outcomes Measures* (ICHOM) se centra en parámetros como supervivencia, tiempo de recuperación y retorno a las actividades cotidianas, grado de salud alcanzado o mantenido y la sostenibilidad de la recuperación y la naturaleza de las recurrencias, así como las consecuencias a largo plazo del tratamiento ⁶².

Además de los seis puntos expuestos anteriormente, la solución al problema que plantea la solvencia del sistema español de salud está en función de cómo entre todos se gestionen los recursos disponibles que provienen de la administración pública y del sector privado de la sanidad. Todos ellos imprescindibles y que deben ser articulados de forma sinérgica, eficiente, adecuadamente planificada y estructurada y de manera que cubran las necesidades de los ciudadanos en todo momento.

Así, tal y como se muestra en las figuras 13 y 14, para poder ser articulados de forma sinérgica los 4 agentes implicados en todo el sistema han de tener propuestas coincidentes y puntos en común que converjan en el camino a recorrer ⁶³.

Introducción

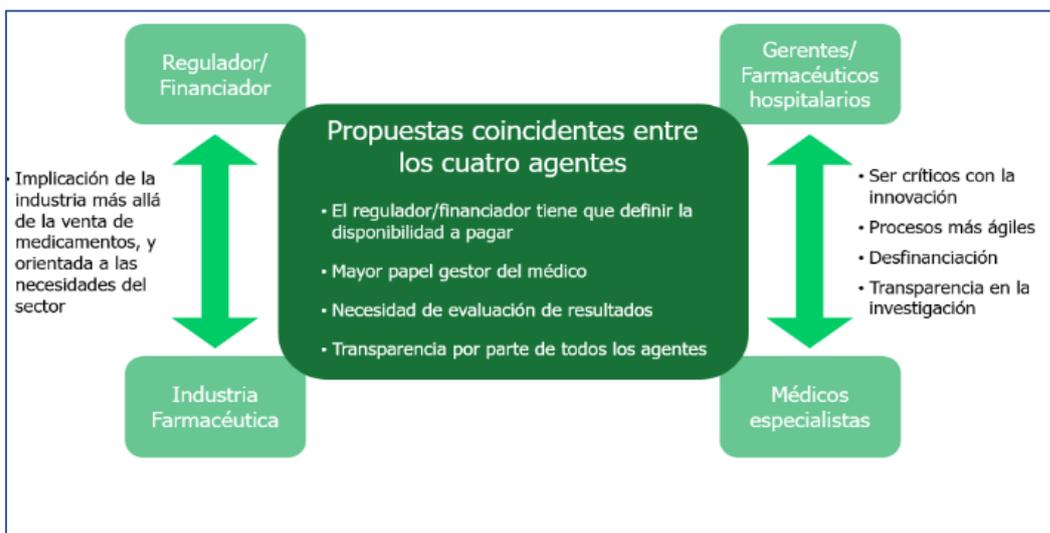


Figura 13.- Propuestas coincidentes entre los cuatro agentes ⁶³.

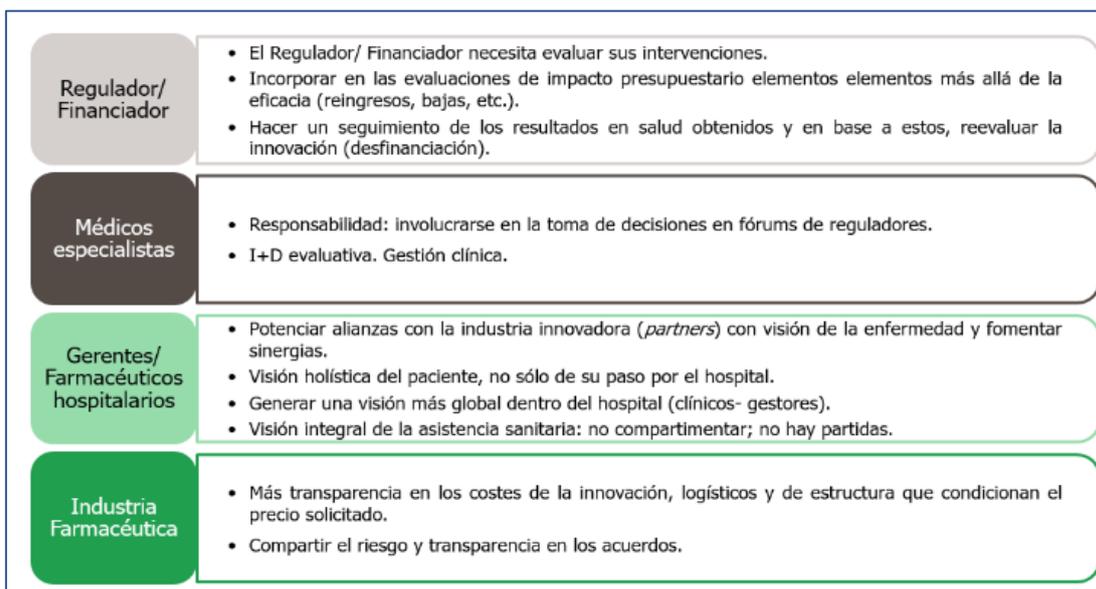


Figura 14.- Agentes que intervienen en el proceso ⁶³.

En este contexto de promover la gestión eficiente, en el mundo sanitario irrumpe la Medicina de precisión, que no es más que la estratificación rigurosa de pacientes que evita costes innecesarios, fracasos terapéuticos y efectos adversos no deseados.

Introducción

Supone una oportunidad para mejorar el desarrollo clínico actual de nuestros ensayos clínicos y diseñar ensayos más innovadores estratificando mejor a los pacientes para ser más eficientes en I+D, consiguiendo predecir de forma muy certera futuros escenarios presupuestarios para los sistemas sanitarios ⁶⁴. Por lo que no solo tiene como objetivo la detección de alteraciones moleculares del paciente y buscar el mejor tratamiento para cada uno en función de su diagnóstico, sino que ha de estar todo ello vinculado a los Resultados en Salud. Además, permite crear una infraestructura de Ensayos Clínicos efectiva que no solo facilite el reclutamiento de pacientes y se asegure una transparencia en el proceso de desarrollo de innovación sino también reducir los plazos de los ensayos clínicos y seguir avanzando en la llamada medicina personalizada en función del perfil genético.

1.1.4 Farmacia hospitalaria en oncología

La farmacia hospitalaria, según la OMS, es el servicio de atención médica que se encarga de elegir, preparar, almacenar, combinar y dispensar medicamentos y productos sanitarios, asesorando a profesionales de la salud y pacientes sobre su uso seguro, efectivo y eficiente.

En las últimas décadas los farmacéuticos de hospital han venido realizando una labor importante en el avance hacia un uso más racional de los medicamentos y hacia la mejora en la comunicación con los pacientes y con otros profesionales sanitarios; actuando como agentes generadores y propagadores de la cultura de la utilización racional de medicamento y de optimización del uso de recursos farmacoterapéuticos formando parte en las comisiones hospitalarias, adquiriendo amplia experiencia en la valoración de nuevos fármacos, aplicando una metodología sistemática y estructurada basada en evidencia científica ⁶⁵.

La Farmacia Hospitalaria (FH) que se desarrolla en los Servicios de Farmacia (SF) ha afrontado retos importantes, desde la cronificación de patologías

Introducción

prevalentes, o la entrada de nuevos tratamientos innovadores con un elevado impacto económico, hasta el aumento de la dispensación a pacientes externos.

La actividad llevada a cabo en los SF puede tener especial relevancia en cuanto al impacto de los resultados en salud y en el control del gasto ⁶⁶.

.- 1.1.4.1. Gestión y elaboración de medicamentos antineoplásicos.

Para optimizar estos circuitos de elaboración y preparación de medicamentos, sobre todo en el área oncológica, es posible aplicar el reaprovechamiento de viales teniendo en cuenta las estabilidades fisicoquímicas de los fármacos (anexo 1) y factores externos relacionados con la agrupación de pacientes en función del tipo de neoplasia y reorganización del hospital de día oncológico, así como, incorporar conceptos como el *Dose Rounding*, que permite la aproximación a la dosis de cada paciente con una desviación entre el 5% y el 10% para optimizar al máximo el uso de viales y evitar deshechos o restos de las terapias biológicas y citotóxicas ⁶⁷.

Este hecho constituye una iniciativa importante que se puede incluir para minimizar el *desperdicio* de medicamentos, asegurar la precisión durante la preparación de estos, así como reducir los gastos de atención médica. El redondeo de la dosis es especialmente relevante para los medicamentos que se administran por vía intravenosa y de dosificación individualizada en función de las medidas antropométricas de un único uso en una formulación sin conservantes.

Además, el hecho de minimizar el desperdicio de medicamentos oncológicos contribuye también a minimizar el desecho de productos citotóxicos con la consiguiente reducción de riesgos.

En esta línea varias instituciones ya han implementado políticas de redondeo de dosis, la *Hematological on Pharmacy Association* (HOPA) ha emitido una declaración de posicionamiento para que las diferentes

Introducción

instituciones sanitarias la adopten de forma consensuada y protocolizada, como medida para disminuir el coste asociado a los tratamientos con anticuerpos monoclonales y terapias biológicas ⁶⁸.

Se espera que el impacto del redondeo de la dosis no influya en la progresión de la enfermedad y en la supervivencia general del paciente. No obstante, hasta día de hoy, pocos estudios han evaluado y abordado esta cuestión.

Existen otras propuestas en cuanto a la dosificación tanto desde la perspectiva de optimizar la elaboración como la de la seguridad. A este respecto, destaca el método *Dose Banding* que plantea la estandarización de las dosis en rangos o bandas, sosteniendo que genera una importante reducción de tiempos de espera y minimiza los posibles errores que pudieran producirse durante la elaboración de los preparados quimioterápicos individualizados ⁶⁹.

1.1.4.2. Gestión y manejo seguro de medicamentos antineoplásicos.

Una gran mayoría de los fármacos antineoplásicos son medicamentos citostáticos. Los citostáticos son sustancias citotóxicas diseñadas y utilizadas para causar disfunción celular, inhibiendo el crecimiento de las células cancerosas mediante la alteración del metabolismo y el bloqueo de la división y la reproducción celular, por lo que se utilizan preferentemente (aunque no exclusivamente) en el tratamiento farmacológico de enfermedades neoplásicas (quimioterapia). Debido a su mecanismo de acción a nivel celular, pueden provocar efectos mutagénicos, carcinogénicos o teratogénicos ^{70,71}.

Los antineoplásicos están dentro del grupo de Medicamentos Peligrosos (MP) conocidos como *Hazardous Drugs*. El término *Hazardous Drugs* fue utilizado por primera vez por la *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) ⁷² en 1990 y posteriormente adoptado por la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) ⁷³. Ya en 2003, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó el «Protocolo de

Introducción

Vigilancia Sanitaria Específica para los trabajadores expuestos a Agentes Citostáticos»⁷⁴ y, en su alerta de 2004, el *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) incluyó también por primera vez todos aquellos medicamentos que presentaban una o más de las características de peligrosidad en humanos, detalladas en la tabla 3⁷¹.

Carcinogenicidad
Teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo
Toxicidad reproductiva
Toxicidad en órganos a bajas dosis
Genotoxicidad
Nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos existentes que se determinaron como peligrosos según criterios anteriores

Tabla 3- Características a contemplar para clasificar un medicamento como peligroso.

Cabe mencionar, por su importancia, la guía de la *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. Standards Committee (ISOPP)* elaborada por farmacéuticos de distintos países que recogen los aspectos básicos del manejo seguro de medicamentos citostáticos. El documento, cuya actualización se ha publicado recientemente, consta de 30 secciones en las que se tratan temas como transporte, preparación, contaminación de superficies o *dose-banding*. Asimismo, se abordan todas las etapas del proceso de manipulación de sustancias peligrosas (etapas con y sin riesgo de exposición)⁷⁵.

En el año 2004 el *National Institute for Occupational Safety & Health (NIOSH)* de los Estados Unidos, publicó una lista de Medicamentos Peligrosos que se ha ido actualizando en años sucesivos, en 2010, 2012, 2014, 2016 y 2020. En la última publicación, NIOSH agrupa los Medicamentos Peligrosos en tres grupos (grupo 1, grupo 2 y grupo 3).

Introducción

El riesgo de cada medicamento no es absoluto, y se ha de tener en cuenta la clasificación según la IARC (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>) que determina el riesgo carcinogénico de las sustancias químicas en humanos y que comprende las siguientes categorías:

Grupo	Medicamentos	Riesgo
1	<i>Medicamentos antineoplásicos</i>	«El agente es carcinógeno en humanos».
2	<i>Medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de la Tabla X</i>	
2A		«El agente es probablemente carcinógeno en humanos».
2B		El agente es posiblemente carcinógeno en humanos».
3	<i>Medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del</i>	«No puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el ser humano».

Tabla 4: Clasificación de la IARC del riesgo carcinogénico de las sustancias en humanos.

En la siguiente figura se muestra todos los procesos implicados en el paciente con prescripción de antineoplásicos y aquellos en que, concretamente, existe un riesgo de exposición al citostático ⁷⁶.

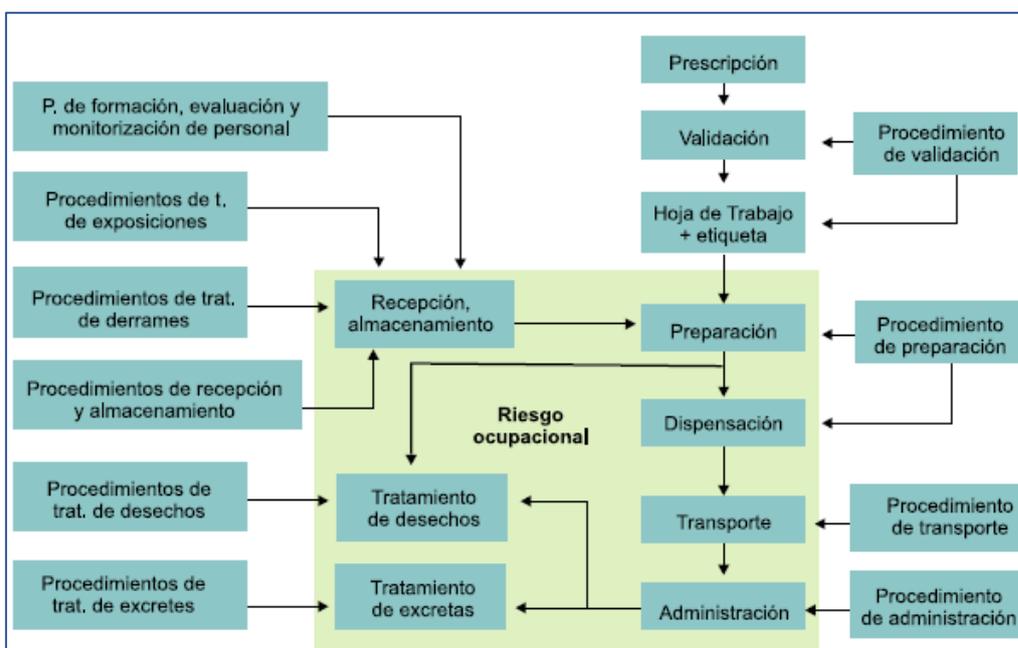


Figura 15.- Prescripción de antineoplásicos. Fuente: Cajavarielle y Tamé, 2002 ⁷⁶.

Introducción

El riesgo de exposición a un Medicamento Peligroso depende de muchos factores y la protección del personal debe adaptarse a cada situación, pues las precauciones a tomar son diferentes en cada caso ⁷⁷.

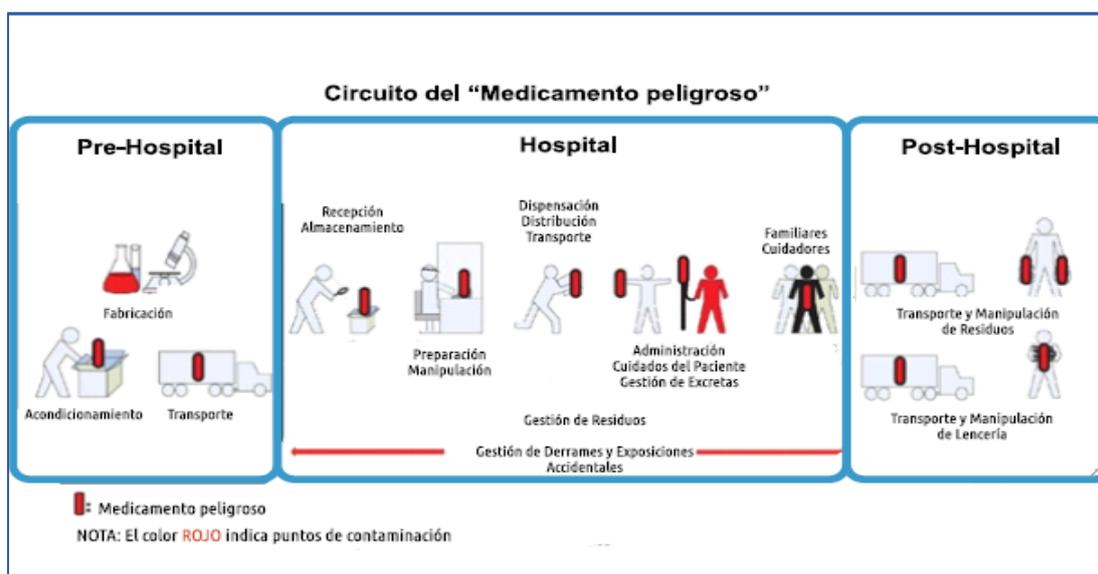


Figura 16.- Fases principales del circuito de medicamentos peligrosos y posibles puntos de contaminación ⁵¹.

1.1.4.2.1. Manipulación de los antineoplásicos

La manipulación de los antineoplásicos implica una serie de controles y manejo que el mismo Ministerio de Empleo y Seguridad Social establece por medio de su *Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo* (INSST) y consta de las siguientes fases: recepción y almacenamiento, validación farmacéutica, preparación de quimioterapias, transporte interno y administración.

La recepción debe ser llevada a cabo por personal especializado y el almacenamiento debe cumplir criterios ambientales que garantice la idónea conservación de los medicamentos. Por otro lado, se debería asegurar que sea de acceso limitado e independiente del local donde se almacenan el resto de los medicamentos que se usan en los hospitales.

Introducción

Previamente a la preparación técnica de las mezclas de quimioterapias se realiza una *validación farmacéutica* exhaustiva, siguiendo las recomendaciones de GEDEFO y de la HOPA.

Se entiende por validación farmacéutica tal y como define GEDEFO: *“La verificación clínica de la prescripción en relación con el protocolo terapéutico aprobado en la organización, el plan de tratamiento del paciente y sus características o parámetros IV individualizados. El resultado es la aceptación de esta o la identificación de discrepancias o problemas relacionados con los medicamentos, que deberán ser comunicados y resueltos con el médico prescriptor. Los protocolos terapéuticos son esenciales para una prescripción segura; el farmacéutico deberá participar en los procesos de elaboración y verificación de estos.”*

Es muy recomendable que todos los servicios de farmacia dispongan de un sistema de información que les permita validar la situación del paciente respecto a la atención farmacéutica y que se integre en la historia clínica del mismo. Lo cual significa contar con sistemas de *check-list* que permitan verificar y sopesar las dosis según parámetros antropométricos, biomarcadores y ajuste en función de las situaciones clínicas, alergias, dosis máximas y medicación de soporte.

Esta validación es, por tanto, una medida para incrementar la seguridad del paciente mediante la prevención de errores de medicación, así como la detección de necesidades de atención farmacéutica.

A continuación de la validación farmacéutica, se lleva a cabo la preparación propiamente dicha en cabinas de seguridad biológica de flujo laminar vertical clase II tipo B, especialmente diseñadas para la realización de este tipo de elaboraciones.

Es necesario que la sala de preparación se caracterice por tener la valoración de *zona limpia* para lo cual es preciso que el aire de impulsión circule por medio de un filtro tipo HEPA (*High Efficiency Particle Arresting*) es decir, filtros para partículas de alta eficiencia. El aire debe circular

Introducción

desde la zona en que se exija una mayor limpieza a la zona en que esta exigencia sea menor, lo que provocará una diferencia de presión entre las salas de calificación cuando las puertas estén cerradas.

Por último, la administración de antineoplásicos requiere de personal adiestrado en su manejo para evitar riesgos innecesarios y comprender todas las técnicas necesarias para la aplicación del tratamiento, teniendo en cuenta aspectos relacionados con la protección ambiental, protección del personal y la seguridad del paciente.

1.2 En búsqueda de la eficiencia fundamentada en datos y hechos

El desarrollo y la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer siguen un patrón exponencial, hasta el punto de que en algunos ámbitos se cuestiona si toda la innovación farmacológica y tecnológica es necesaria, y si el coste incremental de las nuevas tecnologías se corresponde con los resultados en salud en la misma proporción.

El concepto de innovación no solo conlleva incorporación de nuevas tecnologías o avances farmacológicos, sino la necesidad de integrar el concepto de gestión integral de los recursos y los mecanismos de planificación dentro de las organizaciones ⁷⁸.

En este sentido, se introduce la necesidad de hablar de *eficiencia*, entendida como la utilización adecuada de los recursos que sean necesarios, de manera que su efectividad se consiga al menor coste, es decir, que se obtengan los mejores resultados con los recursos estrictamente necesarios. La eficiencia no deja de ser un ejercicio de responsabilidad que obliga a la transparencia y dirigida a una equidad en acceso y resultados y que contribuye a la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Desde la CIMP se imponen nuevas fórmulas para la autorización y fijación de precios, financiar solo determinadas indicaciones y grupos de riesgo aplicando criterios de eficiencia, como coste máximo por paciente, o acuerdos de riesgo compartido son algunos ejemplos.

Introducción

Durante 2020, fueron sometidos a alguna condición especial de autorización hasta el 7,93% de los medicamentos autorizados (excluyendo a los genéricos), tal y como se puede observar en la tabla siguiente, así pues, prácticamente el 8% de las presentaciones autorizadas tuvieron alguna limitación, frente al 5,72% de 2018 o el 7,62% de 2017. Esto denota una mayor implicación y sensibilidad con las condiciones especiales de autorización ya que cada vez es mayor la proporción de medicamentos sometidos a alguna medida especial.

Número de medicamentos innovadores con condiciones especiales de autorización y distribución por años

Condición impuesta	Núm.	Distribución por años			
		Total de innovaciones autorizadas	Con condiciones especiales	%/total	
Coste máximo por paciente:	15				
Descuento adicional	7				
Seguimiento	109				
Techo de gasto	14	2000-2010	2.774	7	0,25%
Grupos de riesgo	26	2011	475	5	1,05%
Protocolo farmacoclínico	21	2012	210	2	0,95%
Registro de pacientes	11	2013	347	15	4,32%
Riesgo compartido/pago por resultados	9	2014	309	14	4,53%
Suministro determinados pacientes sin coste	5	2015	328	5	1,52%
Suministro a coste inferior	5	2016	351	13	3,70%
Medicamento fabricación no industrial. Excepción hospitalaria	1	2017	328	25	7,62%
Suministro tratamiento parcial/tratamiento prueba sin coste	6	2018	490	35	7,14%
Suministro de test sin coste	6	2019	437	25	5,72%
Suministro en función de ventas y/o edad	2	2020	391	31	7,93%
Suministro sin coste para el SNS	1	Total	6.440	177	2,75%

Tabla 5. Número de medicamentos innovadores con condiciones especiales de autorización y distribución por años. Fuente: Propia a partir de datos de la base de datos de financiación del Ministerio de Sanidad.

En esta línea de la eficiencia, el reto es conciliar todos estos puntos anteriormente descritos sin olvidar que el coste del tratamiento es multifactorial y se ve influido no sólo por cuestiones de precios de compra, por el uso clínico del fármaco o el coste del tratamiento completo, sino que también repercuten aspectos de soporte logístico dentro de las organizaciones, tales como la preparación y elaboración de los propios tratamientos antineoplásicos.

La necesidad de contener el gasto como prioridad impuesta, ha posicionado al farmacéutico no solo como un agente que aporta un valor añadido en la cadena farmacoterapéutica sino también como un agente que debe desarrollar herramientas y fórmulas enfocadas a contribuir a la maximización de la eficiencia, y en el nuevo paradigma de gestión de las organizaciones en el marco

Introducción

de una cultura orientada al dato, es importante concienciar al farmacéutico de hospital acerca del valor de la incorporación sistemática del análisis de datos en la toma de decisiones correctas en la práctica profesional.

Así pues, los Servicios de Farmacia (SF) en los hospitales pueden y deben contribuir a la gestión del proceso asistencial, respecto a todo lo que se refiere a los medicamentos y a su uso racional, apoyándose en los criterios de eficiencia, seguridad y evidencia científica para contribuir a mejorar los resultados en salud de una forma eficiente ⁷⁹.

En este escenario hospitalario cobra especial relevancia la implantación de la contabilidad analítica como se ha señalado anteriormente y, en este contexto, el análisis de los costes asociados a los actos clínicos, destinando recursos para medir los mismos.

Se define el coste como el consumo de bienes y servicios, valorado en dinero, para conseguir un determinado objetivo o producto ⁸⁰.

A lo largo de los años han surgido diferentes sistemas de contabilidad de costes enfocados hacia la gestión clínica, como DRG (*Diagnosis Related Group*), CCR (*Cost to Charge Ratios*), sistemas ABC (*activity-based costing method*) y también otros, como las Unidades Relativas de Valor (URV) que están centradas en la complejidad de los procesos y tiempo invertidos en ejecutarlos. Su empleo tiene la ventaja que permite transformar tiempo de dedicación (de personal técnico o facultativo) en coste, permitiendo una comparativa entre diferentes procesos dentro de un mismo servicio, o incluso comparar servicios entre sí ⁸¹.

1.2.1 Pago por resultados: Acuerdos de riesgo compartido

Los nuevos fármacos no siempre aportan el mismo beneficio clínico esperable, las aportaciones clínicas de algunos de ellos son marginales o nulas y el coste del tratamiento y su financiación deberían estar condicionados por el beneficio clínico aportado y por la población susceptible de ser tratada. Además de las correspondientes revisiones periódicas de los resultados obtenidos.

Introducción

En contraposición a los esquemas tradicionales basados en políticas de establecimiento de precios fijos, independientes del valor aportado, surgieron hace años nuevos instrumentos de gestión sanitaria bajo la fórmula de lo que se conoce como acuerdos de riesgo compartido (ARC) o esquemas de pago por resultados (ERP).

Dichos instrumentos contribuyen a reducir la ineficiencia al vincular el precio y la financiación de ciertos medicamentos innovadores a sus resultados en salud y el coste necesario para conseguirlos.

Los ARC también han sido denominados planes de garantía de devolución de dinero, “*money-back guarantee schemes*”, acuerdos de entrada gestionados, “*managed entry agreements*” o esquemas de entrada de pacientes, “*patients’ entry schemes*”⁸².

Estos acuerdos se llevan a cabo en situaciones determinadas, es decir, cuando las condiciones estándar no se pueden aplicar debido a la incertidumbre de los resultados a largo plazo en condiciones de efectividad. Normalmente este tipo de acuerdos se dan en áreas terapéuticas donde ya existe un cierto número de medicamentos que permiten tener comparadores y resultados bien definidos.

La gran diferencia con respecto a los esquemas tradicionales radica en que en estos se aplica una política de precios fijos y rígidos independiente del resultado del fármaco en el paciente y atendiendo a conceptos de economías de escala y volúmenes de compra, donde el comprador siempre aporta la totalidad del riesgo tanto presupuestario como en términos de salud. Por su parte a la industria farmacéutica también le genera dudas en cuanto a la expectativa del negocio y a la rentabilidad de la inversión realizada, derivada de cómo se acabe posicionando el fármaco dentro de la cartera de medicamentos en la lista de prestaciones⁸³.

Los esquemas tradicionales funcionan para la mayoría de las ofertas farmacológicas, incluidos muchos de los antineoplásicos clásicos.

Introducción

Este sistema hace que suelen utilizarse medidas restrictivas para contener el gasto lo cual genera no pocos problemas de equidad.

Sin embargo, algunas innovaciones terapéuticas y especialmente las oncológicas pueden implicar, en mayor o menor medida, incertidumbres en cuanto al valor que aporta su incorporación en la práctica clínica. En estos casos, el riesgo se divide entre ambas partes implicadas, de forma que el que paga y el que cobra perciben beneficios y riesgos. Así pues, dejan de tener sentido las unidades de venta y cobra más sentido la utilización y el valor que aporte el medicamento.

Este sistema suele favorecer el acceso temprano de la innovación para los pacientes que realmente lo necesitan.

No obstante, algunos autores critican este tipo de contratos porque, a veces, prima la comparación con el tratamiento basado en un placebo ⁸⁴.

Pero, desde el punto de vista de la industria farmacéutica, estos acuerdos suponen fórmulas más flexibles de acceso a determinadas innovaciones en áreas con necesidades clínicas no cubiertas; así como cooperar con el financiador sanitario en condiciones pactadas y avaladas por la práctica clínica real, además de colaborar, con las organizaciones sanitarias, en el retorno de la inversión y la sostenibilidad a largo plazo.

En ese sentido existe en vigor desde 2017 el *convenio por la sostenibilidad y el acceso a la innovación* entre el Gobierno y Farmaindustria, y que ha sido prorrogado en 2020 ⁸⁵ constituyendo una garantía adicional de compromiso por parte de las compañías farmacéuticas a devolver a la Administración la diferencia si el gasto público en medicamentos originales crece por encima del PIB real, demostrando su grado de compromiso con la sostenibilidad del sistema sanitario y haciendo posible que los pacientes tengan acceso a la innovación.

En la tabla siguiente podemos observar cómo quedan reflejados los agentes implicados en un ACR:

Introducción

Objetivo	Empresa comercializadora	Autoridad sanitaria	Profesionales/ proveedores sanitarios	Pacientes	Entidad supervisora
Desarrollar un modelo que garantice resultados sobre:					
Ventaja competitiva	√√	•	•	•	•
Control del gasto sanitario	•	√√	√√	•	•
Beneficios académicos	•	•	•	•	√√
Obtener resultados clínicos comparativos de otras intervenciones	√√	√	√	•	√
Desarrollar líneas conjuntas de trabajo	√√	√√	√	•	√√
Mejorar la salud de la población	√	√√	√√	√√	√
Acordar prácticas de prescripción/utilización acorde con las autoridades sanitarias	√	√√	√√	√	•
Aumentar los fondos de I+D	•	•	•	•	√√
Convertirse en un centro de excelencia en acuerdos ligados a resultados	√√		√	•	√√
Publicaciones científicas	√√	√	√	•	√√

√√: objetivo primario para participar en el acuerdo; √: objetivo secundario para participar en el acuerdo; •: neutral en relación a los objetivos de la entidad.

Tabla 6. Objetivo de los agentes implicados en un acuerdo de riesgo compartido ⁸⁶.

Dentro de los ARC, hay dos grupos diferenciados, descritos por Carlson en el año 2010, los vinculados a resultados financieros y los vinculados a resultados clínicos o sanitarios tal y como se muestra en la figura 17 ⁸⁷.

En cuanto a los ARC financieros, se distinguen los que marcan condiciones a nivel poblacional o individual. A nivel poblacional son acuerdos que fijan condiciones de participación en el mercado o de volumen de uso, de forma que el precio inicial irá cambiando progresivamente en función de las expectativas de utilización pactadas previamente. A nivel individual, se fijan límites de uso en un proceso farmacoterapéutico a aquellos en que la industria financia el inicio del tratamiento y se vincula su continuidad a determinadas condiciones.

Introducción

Los ARC vinculados a resultados clínicos o sanitarios también se diferencian dos modelos, el de cobertura o reembolso condicional, que viene marcado por un acuerdo temporal que se irá revisando en función de los objetivos pactados y que determinará o no la continuación de la financiación del medicamento. Este acuerdo puede ir vinculado a dos situaciones diferentes, a una situación de pago condicionado a generación de evidencia, que pretende facilitar el acceso en condiciones controladas en fármacos que pueden estar en últimas fases de investigación y/o someter temporalmente el acceso a una monitorización de resultados en práctica real y, en base a esa evidencia generada, se determina su financiación y condiciones. Este modelo se utiliza en fármacos con incertidumbre elevadas de efectividad y coste efectividad. El otro esquema similar es la continuidad condicionada, es decir se pacta la continuidad del tratamiento en función del resultado obtenido y son casos donde la industria puede financiar de forma total o parcial el inicio de las terapias. Y el último grupo de ARC son aquellos que vinculan el reembolso al rendimiento de la innovación en la práctica clínica real, ya sean de garantía de resultados o garantía de esquemas o procesos de cuidados pactados.

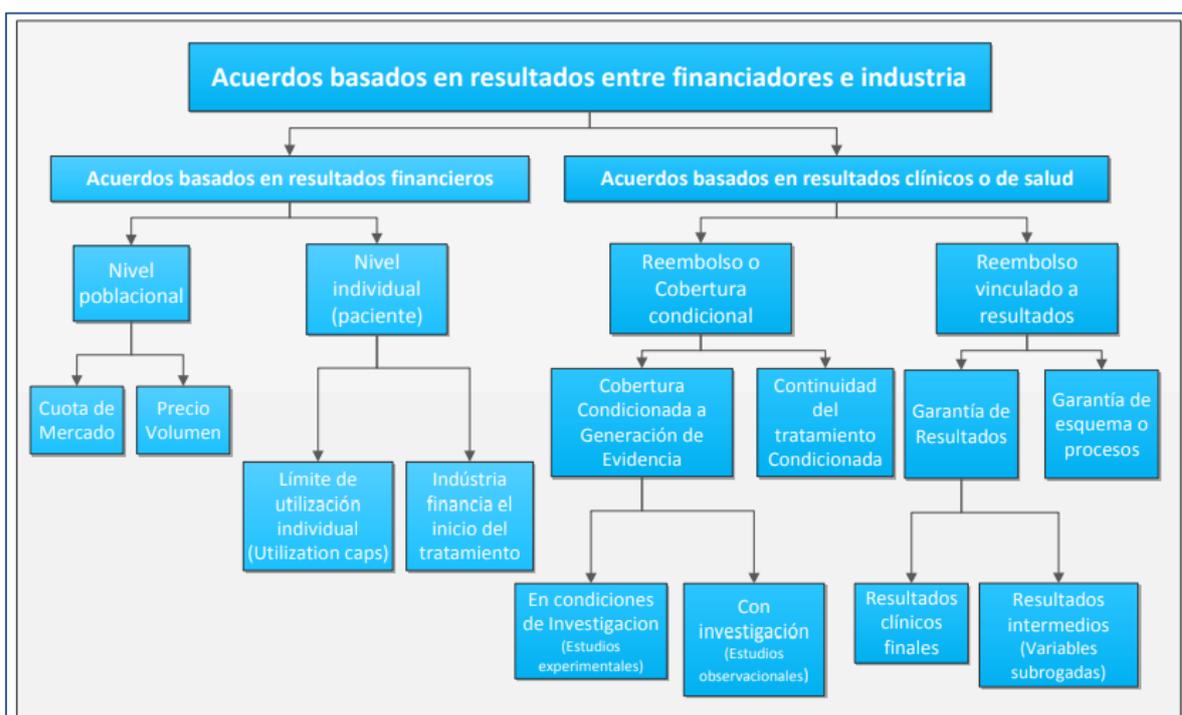


Figura 17: Tipología de ARC. Fuente: Adaptado de Carlson y cols ⁸⁷.

Introducción

Se cuenta con una extensa experiencia internacional de esquemas de financiación tipo ARC adquirida en los últimos 20 años. En la revisión realizada por Carlson y cols., se identificaron 58 casos de ARC vinculados a resultados clínicos, de los cuales el 75% correspondían a países de la UE y el resto a EEUU ⁸⁷.

Se tiene conocimiento de que uno de los primeros ARC que se firmaron en España fue en 2011 entre el Hospital Virgen de la Nieves (Granada) y la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK), con Volibris® (ambrisentan) indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Gracias a este acuerdo el hospital pudo ahorrar más de ocho millones de euros ⁸⁸. En 2013, el Hospital Clínic de Barcelona y UCB Pharma llegaron a un acuerdo de riesgo compartido para Cimzia® (certolizumab pegol) indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide. En este caso, dado que un 30% de los pacientes no suelen responder a este tratamiento, y cuyos resultados de mejora aparecen en 12 semanas, se acordó tomar la decisión de continuar o discontinuar el tratamiento a partir de ese período, cubriendo la empresa los costes de aquellos tratamientos iniciales que no fueron exitosos ^{11,89}.

Además de lo ya expuesto, se ha de tener en cuenta que este tipo de acuerdos son costosos de implementar debido a los recursos destinados a su evaluación y supervisión y al tiempo invertido en su diseño. Esto implica que no son acuerdos extrapolables a otros escenarios y exigen rigurosidad con los criterios de efectividad preestablecidos.

En la literatura existen estudios acerca de las condiciones bajo las cuales las autoridades sanitarias y las empresas farmacéuticas se benefician de los ARC. Hay autores que lo abordan desde una perspectiva más teórica y otros aplican modelos numéricos, publicándose en este sentido análisis de casos reales de la introducción de una innovación sanitaria bajo un ARC ⁹⁰⁻⁹². En general, los textos citados confirman la idea de que la utilización de los ARC facilitan en mayor o menor medida la introducción de nuevas tecnologías en el sistema sanitario y permiten controlar los presupuestos.

Introducción

Con respecto al nuevo paradigma de la medicina personalizada y al hecho de poder seleccionar a los mejores respondedores a las nuevas terapias, es decir, garantizar una mayor eficacia en este grupo de pacientes, apenas existen textos que traten su interacción con los ARC ⁹³. Así como tampoco se ha encontrado ningún artículo en el contexto español o internacional que haya recogido las opiniones y experiencias que los responsables de la administración sanitaria tienen realmente acerca del uso de este instrumento de gestión.

1.2.2- Medicina personalizada y el valor en la oncología

El objetivo de la medicina personalizada es incorporar herramientas de la medicina de precisión basadas en estudios genéticos individuales. Se van subtipificando cada vez más las diferentes enfermedades y entendiéndose cuáles son los *drivers* o motores de la enfermedad. En oncología el uso de la medicina personalizada cada vez está más implementada en la práctica clínica y no solo ha supuesto una mayor calidad de vida de los pacientes sino también una mejor racionalización de los gastos del sistema sanitario ⁹⁴.

La medicina personalizada, de precisión, se puede aplicar a pacientes que comparten una alteración en su perfil genético y tratar la enfermedad minimizando los daños colaterales. Este hecho es ya el presente y, ante todo, el futuro de una salud predictiva que está unida a la innovación e influenciada por la gestión de recursos de la sanidad pública ⁹⁵. Una de las neoplasias que pueden ser combatidas más eficazmente con la medicina personalizada es el cáncer de mama que afecta cada año a unas 32.800 mujeres en España y su supervivencia global a los cinco años del diagnóstico es de casi el 83%, de acuerdo con la Asociación Española contra el Cáncer (AECC) ⁹⁶.



Figura 18. Resumen de los principales puntos base de la medicina personalizada ⁹⁷.

Dentro del reto de la Medicina de Precisión y, en este contexto de incorporar fármacos más personalizados, cobra mayor relevancia la aplicación de criterios de *Valor* en la toma de decisiones desde una perspectiva de la oncología, entendiéndose “Valor” como:

$$\text{Valor} = (\text{Resultados en salud}) / (\text{Costes inducidos para conseguir los Resultados})$$

La estrategia de ICHOM para una Sanidad basada en valor se centra en seis áreas interrelacionadas: poner en marcha servicios excelentes en todo el territorio, organización en unidades integradas de práctica, medición de los resultados y del coste de cada paciente, integrar los cuidados entre diferentes servicios separados y optar por paquetes de precios para ciclos de cuidado. Además, debe ponerse en marcha una plataforma de tecnología de la información que lo haga viable.

Los sistemas sanitarios, que están en constante evolución, apuestan por el valor, así como también las agencias reguladoras están incorporando en sus modelos este concepto. También por otro lado, tal y como hemos referido en apartados anteriores, nos encontramos como la maximización de los resultados en salud es uno de los principales retos que afrontan los sistemas sanitarios y los propios pacientes, ya que estos cada vez están más involucrados en la toma de decisiones de sus propias terapias ⁹⁸.

“Avanzar en la medición de resultados en salud estandarizados, como parte de la objetivación del valor aportado, representa un cambio esencial hacia un sistema sanitario más eficiente y efectivo para los pacientes, los hospitales, las administraciones y todos los agentes implicados”. Así lo corroboran las comunicaciones presentadas en la I *Conferencia sobre sanidad basada en valor y medición de resultados* celebrada en Madrid ⁹⁹.

El valor se pondera desde tres perspectivas:

1.- La del profesional sanitario.

Tanto las sociedades europeas como las americanas (ESMO y ASCO) trabajan en cómo medir estos resultados para poderlo hacer de forma homogénea y ser comparables, para ello se plantearon previamente cómo medir el Beneficio Clínico o valor terapéutico ^{100,101}.

El 1 de junio de 2015, la ESMO anunció una escala para estratificar el nivel del beneficio clínico de los medicamentos contra el cáncer, ya que evaluar el beneficio real que aporta cada medicamento es clave para que sean incorporados al mercado por los sistemas sanitarios. Esta escala es una herramienta para las agencias reguladoras desde un punto de vista estrictamente clínico porque no incorpora ningún componente económico. El valor de cualquier nuevo tratamiento está determinado por la magnitud de su beneficio clínico en relación con su coste y hasta la fecha no existía un estándar para graduar dicha magnitud ¹⁰².

Introducción

Hubo intentos de definir conceptos de resultados de eficacia clínica de significado mínimo y de establecer un umbral para las aprobaciones de los fármacos relacionados con este concepto, pero nada basado en la valoración objetiva de los resultados de los ensayos clínicos de calidad ¹⁰³.

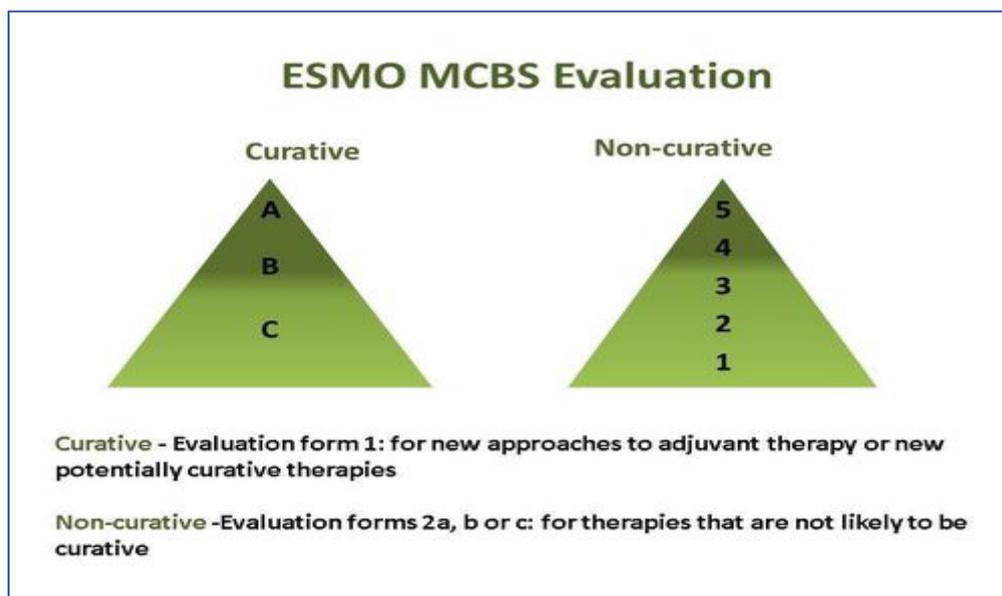


Figura 19.- Evaluación ESMO MCBS ¹⁰².

La ESMO-MCBS ofrece un enfoque racional, estructurado y coherente para 'estratificar' el beneficio clínicamente significativo de un fármaco y todo ello en función de la supervivencia, toxicidad y calidad de vida que ofrece ¹⁰⁴. En esta línea existen ya proyectos como el de *Oncoevalua* en el que se pretende crear un marco o escenario de unificación de criterios con indicadores de cantidad (Supervivencia Global Supervivencia Libre Progresión) y de calidad (AVACs) que sean fácilmente reproducibles y homogéneos ¹⁰⁵. El enfoque se ha iniciado sobre la base de las neoplasias de mama, pulmón y colorrectal que son las más frecuentes. El objetivo del proyecto es lograr 10 indicadores básicos de estos tipos de cáncer, pero el problema está en que es necesario previamente establecer un método de trabajo y un modelo de obtención de indicadores que sea aceptable por la mayoría de los hospitales, y actualmente en la práctica cada hospital tiene su propio método.

Introducción

En aquellos hospitales en que se registran los indicadores y los datos obtenidos y se estudian los resultados, junto con otras innovaciones, se ha detectado que la calidad de vida de la enfermedad ha mejorado sensiblemente y la supervivencia aumenta del 30% hace algunos años hasta el 53%. Ciertamente que parte de esta mejora hay que atribuirla a las campañas contra malos hábitos de vida, especialmente el consumo de tabaco. En este contexto parece que el futuro de la medición de indicadores es una de las claves que pueden garantizar la calidad asistencial de los pacientes de cáncer ¹⁰⁵.

No obstante, aunque el objetivo final esté claro, en el de la medición de los indicadores, sin embargo, no se está avanzado en el desarrollo de dichos criterios de forma conjunta, ya que nos encontramos con indicadores y decisiones diferentes entre las dos grandes sociedades, la ESMO y la FDA.

En contraposición de lo que se piensa respecto a la escala ESMO, no siempre alcanzar el umbral de la escala ESMO MCBS implica un buen resultado.

Un análisis específico de 51 fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2000 y 2015 muestra que según la escala ESMO-MCBS, solo el 35% tiene un beneficio clínico significativo (grado 4 o 5) y según la de la Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO-VF), el rango es de 3,4 a 67 con una mediana de 37. De la misma forma, señala que no existe relación entre la aportación de beneficio clínico y el precio de comercialización ¹⁰⁶.

En esta misma línea se ha demostrado que algunos avances en el tratamiento del cáncer no implican beneficios significativos para los pacientes, considerando que se asocia a una toxicidad relevante y a una eficacia modesta aparte del alto coste. La inversión de elevados recursos en nuevos tratamientos estaría justificada cuando se traduce en cuanto a un beneficio real en condiciones de práctica clínica habitual, sin embargo, es cuestionable cuando, con independencia de la magnitud de la eficacia descrita en un contexto de ECA, el beneficio es nulo o marginal en condiciones habituales de uso o comparados con otras alternativas existentes ¹⁰⁷.

Una revisión de 277 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) demostró que a pesar de cumplir la escala ESMO-MCBS, menos de un tercio de los ECA

Introducción

contemporáneos, con resultados estadísticamente significativos, cumplen con los umbrales de la ESMO para Beneficio clínico significativo ¹⁰⁸. Por lo que se plantea desde las agencias reguladoras de financiación y de la propia industria la necesidad de diseñar futuros ECA con criterios y umbrales más estrictos para obtener beneficios clínicos significativos.

También se han desarrollado otras alternativas por parte de diferentes entidades profesionales que intentan definir el valor de los fármacos en el tratamiento del cáncer, cada una de ellas, a pesar de tener una base en común, difieren en demasiados aspectos, tales como, las herramientas de evaluación, el enfoque y la finalidad en sí.

2.- Para el paciente

En este campo adquiere valor el PROM (*Patient Reported Outcome Measures*). Se ha demostrado que incorporando la opción del paciente se adquiere mejores resultados en la calidad de vida, en el manejo de la enfermedad e incluso en el aumento de supervivencia Global ¹⁰⁸.

Su definición más universal es la que dio la *International Society Outcomes Research and Pharmacoeconomics* (ISPOR) la cual dice que el “PRO es el término paraguas que incluye los resultados en salud reportados directamente por el paciente y es una fuente de datos que debe ser utilizada para describir el estado de salud del paciente y su respuesta al tratamiento”. De hecho, las informaciones aportadas por el paciente relativas a su estado de salud acaban siendo una fuente tenida en cuenta en la valoración de los resultados en salud.

Esta herramienta evalúa diferentes aspectos como el estado de salud, los síntomas presentes, la adherencia al tratamiento, el estado funcional o la misma percepción del valor del tratamiento. Es una herramienta validada, que utiliza cuestionarios, encuestas telefónicas, entre otras herramientas para la obtención de datos, y permite mejorar la comunicación con el clínico, la detección y manejo de los síntomas y, en definitiva, la satisfacción del paciente que como se ha mencionado tiene un impacto positivo en la Supervivencia Global.

Introducción

A pesar de lo expuesto anteriormente, la incorporación de PRO - PROM al ámbito de la práctica clínica aún no es generalizada. Esto se debe tanto a la necesidad de optimizar recursos y procesos como a la falta de convencimiento entre los profesionales, gestores y decisores del valor intrínseco de una medida subjetiva como el PRO ⁵⁵.

3.- Administración y Sistema de salud

Desde esta perspectiva, la aplicación de criterios de valor, en la toma de decisiones a través de la mejora de Resultados en Salud permite centrarse en la mejora de lo que tiene valor para los pacientes y los ciudadanos y ayuda en la toma de decisiones sobre asignación y reorganización de recursos, obteniéndose un ahorro y garantizando la equidad tal y como se ha explicado anteriormente en el apartado de *Acceso a la innovación farmacológica y sostenibilidad económica*.

Esta información resulta esencial para facilitar, a los agentes del sistema sanitario, las decisiones a tomar en relación con la gestión farmacoterapéutica, con el objetivo de mejorar la calidad de los tratamientos que reciben los pacientes.

A nivel general, las limitaciones que tiene la aplicación de estos criterios de valor desde las tres perspectivas en la toma de decisiones son diversas:

- Evidencias de calidad limitada.
- Estudios en grupos de pacientes no representativos ePROM.
- Falta de estandarización de medición de resultados.
- Dificultad para comparar los resultados de los ensayos.
- Limitaciones ético/legales (confidencialidad).
- Limitaciones técnicas, necesidad de incorporar herramientas con análisis Big Data.
- Adecuación de sistemas de información en los hospitales.
- Incorporación dentro de nuestra actividad asistencial (saturación).

1.2.3.- Aplicación de *Health Analytics* para la toma de decisiones basada en datos

Gracias a la creciente digitalización del sistema sanitario ya es posible la medición de los resultados en salud y de los costes asociados de las distintas intervenciones sanitarias.

Para gestionar toda esta información generada por las intervenciones sanitarias se requiere disponer de herramientas de Big Data que transformen con la metodología adecuada la información “bruta” en información inteligente (*Smart Data*). Esto permite poder validar con datos reales de la práctica clínica (*Real World Data*) la incorporación de nuevas terapias, disponer de más criterio para discriminar la innovación y aplicar los recursos allí donde existe un mayor beneficio para el paciente.

En el ámbito internacional existen iniciativas como el proyecto *Big data for Better Outcomes* que se enmarca en el programa IMI (*Innovative Medicines Initiative*) promovido por la industria farmacéutica y la Comisión Europea. El objetivo es utilizar técnicas de Big Data, integrar y reutilizar datos con el fin de dar respuesta a diversas patologías, incluyendo a la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades cardíacas y ciertos tipos de cáncer y desarrollar tratamientos más eficaces.

1.2.3.1. Nociones básicas sobre “Big Data” y toma de decisiones basada en datos

La cantidad de datos que hoy en día se genera y almacena digitalmente es vasta y crece de manera acelerada. El manejo de este gran número de datos ha permitido el progreso de la ciencia de gestión y análisis de dichos datos. Esto, a su vez, permite a las organizaciones convertir este recurso en información y conocimiento para alcanzar sus objetivos de una manera más eficaz. Se ha acuñado el término *Big Data* para describir esta

Introducción

tecnología que supone el manejo de gran número de datos complejos y diversos.

La tecnología *Big Data* incluye pues, un conjunto de herramientas que permiten recopilar, almacenar, gestionar, analizar y visualizar un gran conjunto de datos con características heterogéneas a la velocidad correcta; potencialmente en condiciones de análisis y reacción en tiempo real.

Se describen al menos entre tres y cinco dimensiones distintas para la tecnología de *Big Data*: volumen, velocidad, variedad, veracidad y valor. Esto se conoce como las “V” que caracterizan a *Big Data*.

De hecho, nos encontramos ante una gran complejidad en cuanto a datos se refiere. Algunos son considerados *estructurados* y se almacenan en las tradicionales bases de datos relacionales; mientras que otros, incluyendo documentos, imágenes y vídeos, se consideran *no estructurados*, es decir que puede procesar el lenguaje natural.

Los factores clave para la generación de valor a partir del dato son:

- Big data, que consiste en extraer valor mediante la aplicación de diferentes tecnologías y estrategias de conjuntos de datos que, anteriormente, no podían analizarse por la complejidad presentada en volumen variedad y/o velocidad.
- La inteligencia de negocio, o *business intelligence* (o mejor *clinical intelligence*, referido a datos clínicos) busca comprender el rendimiento pasado de una organización.
- La analítica de negocio, o *business analytics* (*health analytics en el ámbito de gestión de salud*) busca detectar patrones ocultos en la información y/o poder predecir resultados futuros a partir del rendimiento pasado de una organización.

Un hospital basado en procesos optimizados y automatizados, contruidos en un entorno de activos y de personas interconectadas, que

Introducción

utiliza de forma conjunta el internet de las cosas (IoT por su denominación en inglés *Internet of Things*) y el análisis de los datos capturados por los distintos dispositivos y softwares, junto con la Inteligencia Artificial y que es capaz de generar conocimiento útil para la toma de decisiones a partir de los datos que genera (*Data driven decision making*) para favorecer la intervención temprana frente a la aparición de situaciones o, incluso, por la aplicación de sistemas predictivos que favorezcan la aplicación de medidas preventivas, se define como un Hospital inteligente (*Smart Hospital*).

1.2.3.2. "Big Data" en el ámbito sanitario y especialmente en oncología e inmunooncología

A pesar de los enormes recursos económicos que se destinan a los actuales sistemas de salud, los resultados clínicos siguen estando muy por debajo de las expectativas. Por ejemplo, en los EEUU, 96 de cada 100.000 personas mueren anualmente a causa de condiciones consideradas tratables ¹⁰⁹.

Un factor atribuible a tales ineficiencias es justamente la dificultad de recopilar, compartir y usar la información de manera que permita generar más y mejor conocimiento dentro del sistema de salud ¹¹⁰. Estamos ante la oportunidad para que el análisis de "Big Data" juegue un papel más significativo en la exploración y descubrimientos, en mejoría de la entrega de los servicios de salud, en la ayuda al diseño y planificación de las políticas de salud, y en la evaluación de datos sumamente complicados en este sector.

En el campo de la oncología, el término de "Big Data" se ha convertido en sinónimo del concepto de toma de decisiones basada en la evidencia, donde la integración y análisis de grandes volúmenes de datos apunta a mejorar la calidad, eficiencia y resultados de decisiones críticas. Para un oncólogo, tales decisiones pueden significar la diferencia entre

Introducción

tratamientos tóxicos y tratamientos eficaces que pueden afectar profundamente la longevidad y la calidad de vida de un paciente.

La tecnología de *Big Data* permite un cambio del paradigma de modelos de salud clásicos hacia aproximaciones de prevención, detección e intervención precoz y un manejo optimizado de las enfermedades.

Los avances en análisis de *Big Data* impactan no sólo en los servicios de salud desde el punto de vista del paciente y del profesional, sino que además prometen reformar el descubrimiento biomédico.

Al mismo tiempo que el coste en Sanidad ha cobrado cada vez más relevancia, los avances en el campo de la genómica han comenzado a tener mucha influencia en el área asistencial, especialmente en el campo de la oncología. Genéticamente, los tumores son heterogéneos y continúan experimentando cambios genéticos a medida que se exponen a diferentes agentes estresores (p. ej., hipoxia) o a diferentes cambios fenotípicos (p. ej., metaplasia epitelial mesenquimatosas). Estos cambios a menudo le permiten al tumor crear mecanismos de resistencia y escapar a ciertas terapias farmacológicas.

Gracias a la tecnología de *Big Data*, se han podido descubrir las sutilezas que permiten el planteamiento de nuevos mecanismos de resistencia y dianas farmacológicas. Un ejemplo reciente ha sido la caracterización de la resistencia adquirida al vemurafenib en los casos de melanoma, en el cual se ha descubierto que la reactivación de la vía de las MAPK y la consecuente activación de la vía de señalización PI3K-PTEN-AKT representan los dos grandes mecanismos de resistencia a este fármaco. Esta clase de información permite la creación de estrategias combinadas para anticipar la resistencia en pacientes con melanoma que presentan la mutación V600E del gen *BRAF*¹¹¹.

La combinación de estrategias de quimioterapia y de inmunoterapia da lugar a la aparición de fármacos con múltiples indicaciones, como los que surgen por ejemplo de las combinaciones de la inmunoterapia, de los CTL4 o los inhibidores de PD1/PDL1.

Introducción

A pesar de que existen soluciones a los grandes retos que supone la tecnología *Big Data* que ya están siendo adoptadas por grandes compañías como Google, Apple, Amazon, la naturaleza heterogénea de los datos *ómicos* representa un nuevo reto que requiere de un conocimiento profundo de los mecanismos biológicos subyacentes y de los algoritmos analíticos para llevar a cabo la integración de la información y su interpretación ¹¹².

Los avances producidos en el campo de la inmuno-oncología han sido espectaculares. A partir del 54 Congreso de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO 2018) celebrado en Chicago, se evidenció la importancia que para esta especialidad ha tenido la incorporación de innovaciones, tanto de novedosas metodologías de investigación como en la aplicación de muy recientes tecnologías, especialmente el *Big Data*, que ha permitido un nuevo enfoque en los tratamientos.

A modo de resumen, el potencial que ofrece el análisis de *Big Data* en el ámbito de la salud y concretamente en el ámbito oncológico se expresa a través de acciones en distintos escenarios:

- analizar las características de los pacientes, el coste y sus resultados en salud, con el fin de identificar los mejores y más económicos tratamientos clínicos y ofrecer mejores herramientas y análisis.
- aplicar la analítica avanzada a los perfiles de los pacientes para identificar proactivamente a los individuos que se beneficiarían de cuidados preventivos o cambios en estilo de vida;
- crear perfiles de enfermedades a gran escala para identificar eventos predictivos y apoyar las iniciativas de prevención;
- recolectar y publicar datos de procedimientos médicos, lo cual ayuda a los pacientes a determinar los protocolos de salud que le ofrecen mayor ventaja;
- crear nuevas formas de ingresos al agregar y sintetizar los registros de los pacientes y conjuntos de datos de peticiones para proveer información a terceros, por ejemplo, datos de autorizaciones que permiten a las

Introducción

- industrias farmacéuticas identificar pacientes que puedan ser incluidos en algún ensayo clínico.

1.2.3.3 "Big Data" en la investigación en el campo de la medicina de precisión y terapia dirigida

El concepto de medicina de precisión representa la transición de tratamientos basados en los síntomas de una enfermedad hacia tratamientos basados en biomarcadores para definir la terapia de un paciente. Este concepto de medicina de se enfoca en la optimización de los resultados terapéuticos al tomar en consideración las características individuales de cada paciente. En particular, los marcadores genéticos y moleculares tienen ya una gran relevancia terapéutica lo cual conduce a nuevos diseños de estudio.

La medicina de precisión, es decir el uso de la caracterización genómica, transcriptómica, y proteómica de los pacientes para guiar las decisiones clínicas, es un paso fundamental hacia la verdadera medicina personalizada. Esta disciplina se ha concebido como la combinación de biomarcadores e información molecular con fenotipos clínicos específicos a nivel del paciente individual, y debería ser capaz de dirigirse a la monitorización de fármacos y las evaluaciones clínicas de rutina.

Los muchos años de investigación y desarrollo de nuevos fármacos han resultado en una amplia gama de terapias molecularmente dirigidas que han cambiado el enfoque del tratamiento de los pacientes oncológicos. Los inhibidores de BCR-ABL han transformado la leucemia mieloide crónica en una enfermedad crónica de manejo clínico. Los antagonistas de la serina/treonina quinasa BRAF y los de la quinasa regulada por mitógenos y señalización extracelular MEK, logran respuestas clínicas profundas en algunos pacientes con melanoma metastásico con mutaciones del *BRAF* o cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado ^{113,114}. De manera similar, las terapias que tienen como diana las mutaciones del receptor de crecimiento epidérmico

Introducción

(EGFR) y las fusiones genéticas de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) también alcanzan respuestas significativas en subgrupos de pacientes con cáncer de pulmón ^{115,116}.

Proyectos genómicos del cáncer, como el *Cancer Genome Atlas*, han aplicado las tecnologías emergentes al análisis de los tipos específicos de tumores. Este enfoque específico de la enfermedad ha permitido la identificación de nuevos conductores oncogénicos y los genes que contribuyen a cambios funcionales. Ha establecido también las definiciones de subtipos moleculares y ha identificado nuevos biomarcadores sobre la base de alteraciones genómicas, transcriptómicas, proteómicas y epigenómicas. Algunos de estos marcadores tienen implicaciones clínicas. Por ejemplo, hoy en día se sabe que el cáncer ductal de mama es una colección de enfermedades diferentes de los cuales los mayores subtipos (p.ej., luminal A, luminal B, HER2 y basaloide) se manejan de manera diferente en el contexto clínico; los resultados del melanoma metastásico han mejorado gracias a que las mutaciones V600 del gen *BRAF* se utilizan como diana terapéutica; y la fracción de tumores del pulmón tratados con agentes dirigidos va en aumento con el descubrimiento de potenciales aberraciones conductoras en estos tipos de cáncer.

De manera similar, otros proyectos como el *Cancer Cell Line Encyclopedia* ¹¹⁷ y el *Genomics of Drug Sensitivity in Cancer* ¹¹⁸ están generando enormes bases de datos genómicas para explicar específicamente los vínculos entre los biomarcadores genómicos y la sensibilidad a los fármacos en cientos de líneas celulares del cáncer. El reto del futuro será evaluar los resultados de tales predicciones algorítmicas sobre las respuestas de los tumores y la toxicidad en pacientes que reciban quimioterapia.

Dada la naturaleza multifactorial del cáncer y de la tumorigénesis, han surgido numerosos esfuerzos para el desarrollo de modelos matemáticos

Introducción

que se supone son clave para poder explicar estas complejidades intrínsecas y fundamentales para llevar a cabo una medicina personalizada ¹¹⁹.

Tradicionalmente, los modelos para explicar el cáncer se han enfocado en causas que afectan procesos biológicos individuales, tales como vías de señalización específicas, lo cual facilita una mejor comprensión del comportamiento tumoral y ayuda a dirigir estrategias terapéuticas. Algunos ejemplos publicados incluyen modelos que se enfocan en las vías de señalización del receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFR), de la eritropoyetina (EPO), y del factor de necrosis tumoral (TNF) mediado por el factor nuclear kappa B (NF-κB). Aunque este tipo de enfoque ha sido fundamental para dilucidar el papel que juegan las mutaciones conductoras del cáncer en la retroalimentación regulatoria, el verdadero reto es desarrollar modelos globales que integren todas las vías de señalización y vías regulatorias claves del cáncer para permitir una orientación más dirigida de las terapias oncológicas.

La práctica clínica actual de combinar terapias selectivas basadas en los mecanismos moleculares con los biomarcadores ha sido exitosa, lo cual ayuda a dirigir varias estrategias terapéuticas. Un ejemplo de esto es el estatus del receptor de crecimiento epidermoide humano 2 (HER2) como base lógica para la selección y manejo de los pacientes con cáncer de mama para recibir tratamiento con trastuzumab ¹²⁰, el cual no tiene sentido si no hay presencia de estos receptores. El uso del estatus mutacional del gen *KRAS* para determinar la respuesta a terapias anti-EGFR (p. ej., cetuximab y panitumumab) es un prototipo claro de la selección estratificada de los pacientes con cáncer colorrectal ¹²¹.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de análisis moleculares más precisos para una estratificación de pacientes más efectiva. Debido a la ausencia de otras mutaciones conductoras del proceso oncogénico.

1.3 Estrategias para disminuir el gasto oncológico en la preparación de tratamientos oncológicos

1.3.1 Dose banding

Desde el enfoque histórico, es decir, partiendo de que las mezclas antineoplásicas se elaboran para cada paciente de forma individual, por lo general la dosificación de los fármacos antineoplásicos tienen en cuenta medidas antropométricas, la superficie corporal y el peso del paciente. Ciertamente existen excepciones como en el caso del carboplatino en que la dosis se relaciona con la función renal y el AUC de la dosis o algunos antineoplásicos que siguen una dosis fija ⁶⁹.

Sin embargo, se han introducido nuevas propuestas en la dosificación tanto desde la perspectiva de optimizar la elaboración como desde la de seguridad, debido a la falta de recursos y al aumento de la carga asistencial en las áreas de elaboración de quimioterapias. El método *dose banding*, con el objetivo de hacer un uso más racional de los fármacos, se plantea la estandarización de las dosis en rangos o bandas, permitiendo así variaciones máximas, como también propugna una fuerte reducción de tiempos de espera y de los errores que pudieran producirse durante la elaboración ⁶⁹.

El *dose banding* aparece en Gran Bretaña a finales de la década de los noventa del siglo pasado. El objetivo era, especialmente, la reducción de los largos periodos de espera a los que estaban sometidos los pacientes de los hospitales de día. Y la idea básica era aplicar el sistema a la elaboración y dosificación de metotrexato y 5-fluorouracilo, de manera que la dosis se estableciera por altura y todos los pacientes que se encontrasen en un determinado rango de altura, por ejemplo, entre 1,70 y 1,75 metros, siendo los rangos de 0,05 metros, fueran tratados con la misma dosis ¹²².

Introducción

El método *dose banding* trata de ser un acuerdo entre todas las partes que se encuentran inmersas en el proceso farmaterapéutico oncológico, de manera que las dosis de los fármacos citostáticos intravenosos se estandaricen en más o menos, para protocolizar en máximo grado la producción de las mezclas antineoplásicas. La recomendación es que la dosis prescrita mantenga entre el 5% y el 10% los límites que se hayan predefinido y consensuados. Las dosis se dispensan en envases o jeringas ^{123,124}.

En este momento, las dos variantes más conocidas del modelo *dose banding* son la británica y la francesa. La primera, muy extendida en Gran Bretaña es básicamente la anteriormente descrita. El método francés no utiliza envases o jeringas con bajas dosis y fijas, sino que son dosis estandarizadas y corresponden a cada prescripción médica una jeringa o envase. Este modelo reduce aún más el trabajo en los hospitales de día y, especialmente, los errores que pudieran producirse al ser administrados los medicamentos. Las variaciones de las dosis son más amplias que en el modelo británico, en algunos casos del 20%. La doctrina se inclina por una mayor efectividad y seguridad del modelo francés que reduce la complejidad del proceso y, consecuentemente, lo agiliza y evita mayores errores ¹²⁴.

Introducción

5-Fluorouracilo 600 mg/m²			
Superficie corporal (m²)	Dosis calculada (mg)	Dosis final con <i>dose banding</i> (mg)	Variación %
1,4	840	875	4
1,45	870	875	1
1,5	900	900	0
1,55	930	900	3
1,6	960	1000	4
1,65	990	1000	1
1,7	1020	1025	0
1,75	1050	1025	2
1,8	1080	1125	4
1,85	1110	1125	1
1,9	1140	1125	1
1,95	1170	1125	4
2	1200	1250	4

Tabla 7.- Esquema de *dose banding* para 5-Fluorouracilo ¹²².

Antineoplásico y rango de la banda (mg)	Amplitud de la banda (mg)	Jeringas o bolsas estandarizadas (mg)	Número de jeringas o bolsas que se han de dispensar
Fluorouracilo 500-1000 1100-1500	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Ciclofosfamida 500-1000 1100-1800	50 100	250, 300, 400, 500, 600, 1000	1-3
Metotrexato 50-100	5	15, 50, 55, 60, 80	1-2
Doxorubicina 50-120	5	10, 15, 20, 40, 50	1-3
Epirubicina 50-200	5	10, 15, 20, 40, 50, 100	1-4
Leucovorin 25-50	5	5, 10, 25, 40	1-2

Tabla 8.- Esquema de *dose banding* según el modelo inglés ¹²³.

Introducción

Sobre la opinión de los profesionales sanitarios involucrados en el área oncológica, se realizaron tres encuestas. La última de ellas se publicó en 2018, donde de 189 encuestas recibidas (correspondiendo estas a 77 oncólogos y 112 farmacéuticos de hospital) el 73% defendería y apoyaría la implantación de *dose banding* en la práctica clínica asistencial, aplicándola tanto para citostáticos como para anticuerpos monoclonales considerándola una práctica con potenciales beneficios para mejorar, entre otras cosas, la calidad de atención al paciente. En función de los resultados obtenidos, el porcentaje de variación de dosis aceptable sería del 5% en tratamiento radical y del 5-10% en tratamientos paliativos ¹²⁵.

Existen dos encuestas más antiguas, una con el modelo recién implementado en Gran Bretaña por aquel entonces, la de Plumridge y Sewell publicada en 2001 ¹²³ y la de Kaestner y Sewell de 2009 ¹²⁶, ya con una larga experiencia en su aplicación, de las cuales se desprenden datos de interés. Los resultados aconsejaron a profundizar en la experiencia del *dose banding* donde se podría repercutir en varios aspectos:

- a.- Disminución de las quejas de oncólogos y enfermeras sobre los retrasos entre la recepción y la dispensación del preparado en la farmacia.
- b.- Menor presión sobre el personal que trabaja en la farmacia.
- c.- Menor espera en el hospital de día.
- d.- Menor volumen de restos o excedentes de fármacos en los viales en la preparación de dosis individuales, lo que supondría una disminución del impacto sobre el medio ambiente y económicamente ya que los residuos se gestionan por peso.
- e.- Más posibilidad de reutilizar los fármacos preparados si la administración no se realiza.
- f.- Preparaciones de menor coste por la producción en lotes y menores periodos de tiempo invertidos en su preparación.

Introducción

g.- Menor coste de las preparaciones por reducción en tiempo de elaboración por parte del personal.

h.- Mayor facilidad para implementar controles de calidad en el producto acabado al elaborarse por lotes estandarizados ¹²⁷.

También es cierto que se presentaron desventajas, entre ellas y en primer lugar la que plantearon los encuestados, la de que este método aumentaba la variabilidad, es decir, que al prescribir una dosis siempre se produce una cierta variabilidad aleatoria tanto en el peso como en las medidas del paciente. Lo cual implica que puede llegar al paciente una dosis que podría contener una variabilidad no deseada. La solución propuesta por los encuestados fue la necesidad de una mayor evidencia clínica que permita la menor diferencia posible entre la dosificación individual y la estandarizada respecto a los resultados terapéuticos.

Otro inconveniente sería el riesgo del doble redondeo, primero por superficie corporal y segundo por banda de dosis, la diferencia podría llegar al 7,5%-10%. La mayoría de los programas informáticos no permiten realizar el redondeo de dicha superficie automáticamente, por lo que al ser manual llevaría una importante carga asistencial, así como un mayor riesgo de cometer errores.

La validación manual se estima que recoge alrededor del 86% de las prescripciones, el 14% quedaría por encima del 5% de variabilidad y se desestima la preparación de *dose banding* ^{66,69}.

Sólo se dan dos tipos de *dose banding* que se basan en el redondeo de la dosis final, en el primer caso a la primera décima y en el segundo se establece un intervalo predefinido. Las diferencias finales de los dos tipos son mínimas y, en la mayoría de los casos, prácticamente las mismas. Las tablas 15 y 16 explicitan los dos tipos:

Introducción

Dosis de 5-Fluorouracilo (mg/m ²)						
BSA						
	300	370	400	425	500	600
1,4	400	500	550	600	700	850
1,5	450	550	600	650	750	900
1,6	500	600	650	700	800	950
1,7	500	650	700	700	850	1000
1,8	550	700	700	750	900	1100
1,9	550	750	750	800	950	1150
2,0	600	750	800	850	1000	1200

Tabla 9.- Esquema de *dose banding* para 5-fluorouracilo basado en la superficie corporal (sigue modelo inglés), propuesto por la NECN ^{123,128}.

Rango de dosis	Amplitud	Dosis estandarizada	Variación máxima	Variación máxima
(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(%)
676-725	50	700	25	4
726-775	50	750	25	3
776-825	50	800	25	3
826-875	50	850	25	3
876-925	50	900	25	3
923-975	50	950	25	3
976-1025	50	1000	25	2

Tabla 10.- Esquema de *dose banding* para 5-fluorouracilo 600 mg/m² basado en dosis final ^{123,128}.

Introducción

Respecto a la relación de *dose banding* con los medicamentos antineoplásicos, no todos los antineoplásicos pueden ser tratados según este método. Para que un antineoplásico pueda ser elaborado según el método son necesarias tres condiciones ⁶⁹:

.- Estabilidad del preparado en dilución.

Es decir, que el citostático en dilución tenga estabilidad química, física y microbiológica. Sobre esto incide la caducidad de la mezcla. Se suele hablar de una estabilidad entre 7/ 14 y 28 días ¹²⁹.

.- Frecuencia de la prescripción.

Se recomienda que las mezclas se prescriban habitualmente, y una prescripción óptima sería de 250 por año, más o menos 5 por semana ¹²⁷.

.- Cantidad de bandas necesarias.

Se trata de establecer las bandas o dosis estándares diferentes que sean necesarias, aunque teniendo en cuenta que a menos dosis mejor funciona el sistema de elaboración, si bien pueden ser necesarias más bandas según los tipos de fármacos. Lo ideal sería que cubriesen un 60% de las prescripciones de un determinado citostático ^{127,130}.

En la actualidad los medicamento que puede considerarse que cumplen con estas tres condiciones son ⁶⁹:

- 5-Fluorouracilo, docetaxel, irinotecan, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina, metotrexato, carboplatino, oxaliplatino, paclitaxel.
- Anticuerpos monoclonales: rituximab, cetuximab, trastuzumab, bevacizumab.

Introducción

En cuanto a los pacientes los hay cuyas características clínicas no permiten o desaconsejan el sistema *dose banding* y que pueden agruparse en varias tipologías:

- .- Pediátricos: aun cuando no parezca que *dose banding* interfiere negativamente en la oncohematología infantil ^{131,132}, algunos autores no son partidarios por estas cuatro razones: por tratarse de dosis más complejas, por su elevada variabilidad interindividual entre peso y edad, por ser dosis menores y que requieren bandas más estrechas y por estar destinadas a una menor población ^{133,134}.
- .- Caquexia u obesidad: pacientes cuyo peso sobre sale de las medias, por los dos extremos, es decir, menores de 45 o mayores de 100 kilos ⁶⁹.
- .- Aquellos pacientes que estuvieran incluidos en ensayos clínicos ⁶⁹.

1.3.2.- Redondeo de la dosis (*Dose Rounding*)

Para gestionar y optimizar el resto de los excedentes que queda en los viales y asegurar la precisión durante la preparación, así como reducir los gastos de atención médica especializada, una de las iniciativas importantes a implementar es el redondeo de las dosis de medicamentos al tamaño del vial más cercano cuando la diferencia sea menor de un porcentaje.

El redondeo de la dosis es especialmente relevante para los medicamentos que se suministran en viales de un solo uso en una formulación sin conservantes, por lo que su estabilidad es lo suficientemente corta como para no almacenarse en las condiciones óptimas los restos del envase.

Varias instituciones han implementado estas políticas que, generalmente, permiten el redondeo de dosis dentro del 5% -10% de la dosis prescrita para tratamientos antineoplásicos biológicos y citotóxicos ¹³⁵⁻¹³⁷.

Introducción

La HOPA ha emitido una declaración de posicionamiento respaldada por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ¹³⁸ para que las diferentes instituciones sanitarias la adopten de forma consensuada y protocolizada como medida para disminuir el coste asociado a los tratamientos con anticuerpos monoclonales y terapias biológicas ¹³⁹.

El desarrollo de estas políticas ha de ser llevado a cabo a través de equipos interdisciplinarios y consensuados en comités de farmacia y terapéutica (P&T) o de oncología. Se debe especificar las clases de anticuerpos citotóxicos y monoclonales que están sujetos al redondeo de la dosis y los límites de redondeo para cada clase; describir el proceso para redondear las dosis ordenadas y documentar tales cambios; y explicar cualquier excepción aplicable, como los medicamentos suministrados en viales multidosis o en circunstancias en las que el farmacéutico debe consultar a los prescriptores antes del redondeo.

Esta declaración de posición de la HOPA no incluye datos de la población pediátrica, los clínicos podrían aplicar razonablemente las recomendaciones de este documento para pacientes pediátricos más grandes o pacientes adultos tratados con protocolos pediátricos según su criterio clínico. Se considera que, en los pacientes pediátricos o pacientes con un peso muy bajo, el redondeo de dosis no estaría indicado ¹³⁹.

Sobre este aspecto del redondeo de dosis para anticuerpos monoclonales, la HOPA hace varias recomendaciones que, de hecho, abarcan todo el proceso y las consecuencias de dicho redondeo apoyándose en estudios realizados en los últimos años.

Los anticuerpos monoclonales asociados con otras terapias biológicas (como la interleucina e interferón) actúan terapéuticamente sobre las células tumorales. La acción farmacológica se efectúa a través de diversos mecanismos, como la interrupción de un proceso de mensajería biológica en el caso de *cetuximab*, como la *citotoxicidad celular* en el caso del *rituximab* y como la administración de un conjugado tóxico asociado al *brentuximab vedotin*. El problema que presentan los anticuerpos monoclonales es que son muy costosos de elaborar

Introducción

dados los complicados procesos necesarios para fabricarlos. Dichos anticuerpos monoclonales se presentan en viales de un solo uso, sin conservantes y con escasa estabilidad; administrándose por vía intravenosa.

Se han realizado gran número de pruebas con diferentes porcentajes de dosis de anticuerpos monoclonales y algunos medicamentos no alcanzan la dosis máxima tolerada (DMT). Por ejemplo, el *nivolumab* que en dosis entre 0,1 y 10mg/Kg, no se llegó a DMT dentro de dicho rango de dosis ¹³⁵.

Cierto es que estos estudios destacan una significativa diversidad entre los pacientes con exposición al fármaco. Los Coeficientes de Variación (CV) para las mediciones de las áreas bajo la curva (AUC) de los fármacos biológicos suelen variar de manera relevante. Este hecho significaría que, dado el alto rango de dosificación terapéutica y el CV para AUC relativo a los anticuerpos monoclonales, implicaría una posición favorable a un redondeo amplio sin que se presenten problemas de seguridad.

Con respecto a los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) es decir, los anticuerpos monoclonales unidos a un constituyente citotóxico, por ejemplo, el *trastuzumab emtansine*, valen los mismos planteamientos que hemos expuesto hasta el momento. Ya que los ADC pueden asimilarse en este contexto a los biológicos por cuanto la administración dirigida del componente citotóxico se considera en función de su unión con un anticuerpo monoclonal. Sin embargo, la identificación de los ADC como citotóxicos, se fundamenta en el potencial tóxico del componente citotóxico.

En ocasiones, y según los centros, se redondea los ADC en función del portador de los anticuerpos monoclonales y en otros lo hacen sobre la base de los componentes citotóxicos. Si bien pueden defenderse las perspectivas y los resultados, generalmente, no son muy diferentes. HOPA se inclina por lo que puede llamarse un enfoque más conservador y redondea los ADC según las recomendaciones del redondeo citotóxico justificándolo por el estrecho margen terapéutico de estos medicamentos ¹³⁹.

Introducción

Por lo general, los agentes tienen un estrecho índice terapéutico; las dosis para el tratamiento de enfermedades malignas se rigen en las DMT que se obtienen en los ensayos clínicos en estudios de fase 1 utilizando métodos de aumento de dosis que, en ocasiones, alcanzan más del 25%. Al llegar a una DMT es prudente establecer un nivel de dosis inferior al tóxico que está definido en función de una investigación en estudios de fase 2 más amplios. Por ejemplo, en un estudio con aumento de dosis para la *doxorubicina liposomal* alcanzó siete niveles de dosis, entre ellos tres de *doxorubicina liposomal* con incrementos de 20 mg/m² a 30 mg/m² (un 50% superior), de 30 mg/m² a 40 mg/m² (un 33% mayor), y de 40 mg/m² a 50 mg/m² lo que supone un aumento del 25% ^{139,140}.

Otro ejemplo es el pemetrexed de 600 mg/m² que se planteó como dosis segura para un ensayo en fase 1 y que, debido a la supresión de la médula ósea y la toxicidad gastrointestinal, hubo una reducción empírica de la dosis que pasó a 500 mg/m² ¹⁴¹. Hay que tener en cuenta, que el estudio de Gibbs y cols. ¹⁴⁰ no había incluido el posterior descubrimiento de que la suplementación con vitaminas reduce las toxicidades, con lo cual se evitaba la reducción de la dosis. En cualquier caso, si se aplica una medicación de soporte adecuada, puede muy bien una dosis de 450-550 mg/m² ser efectiva y segura, lo cual permitiría un ahorro considerable en este apartado ¹⁴¹.

En el contexto de los ajustes de las dosis que se calculan en función de la tolerancia del paciente, un redondeo de los agentes citotóxicos de un 10%, se puede considerar lógico desde el punto de vista de tolerancia y de respuesta del tumor. En cualquier caso, y de acuerdo con las directrices del Instituto Nacional del Cáncer para las auditorías de Ensayos Clínicos, unas desviaciones o errores en las variaciones de la dosis de más de un 10% o superior al 10% de la dosis prevista puede cuestionar los resultados clínicos de los ensayos realizados ¹³⁹.

Sin embargo, existe un cierto consenso entre los investigadores sobre cómo el efecto en el AUC del redondeo de la dosis en el nivel del 10% dependerá, casi siempre, del grado de variabilidad farmacocinética entre pacientes que será la que determine la exposición sistémica a los medicamentos.

Introducción

La dosis prescrita de agentes anticancerígenos se calcula de forma habitual utilizando el área de superficie corporal como única variable independiente. Y se ha demostrado que este enfoque todavía da como resultado una gran variabilidad entre pacientes con exposición al fármaco. De hecho, incluso se ha demostrado que no se recomienda el uso del área de superficie corporal en los cálculos de dosis y se sugieren estrategias de dosificación alternativas. En un estudio destacado se expone que en solo 5 de los 33 fármacos anticancerosos que fueron administrados a 1.650 pacientes, sus concentraciones sistémicas se normalizaron con el cálculo de dosis basado en área de superficie ¹⁴².

Otra de las recomendaciones de HOPA trata sobre las diferencias potenciales en los límites de redondeo de dosis en función de la intención del tratamiento. En este caso, HOPA se muestra inclinada a usar el mismo nivel que para el redondeo de la dosis de los fármacos anticancerosos que se utilizan en los tratamientos curativos y paliativos. El redondeo al 10% se usa en la terapia paliativa y el redondeo al 5% en la curativa y la experiencia en esos estudios indican que siempre en función de los pacientes debe tenerse en cuenta las diferencias entre la terapia paliativa y curativa para alcanzar el mayor equilibrio entre seguridad y eficacia.

Los estudios realizados sobre el tema indican que la mejor dosis estándar para la respuesta del paciente y la tolerancia del mismo oscila entre el 20% y el 30%, un porcentaje muy superior a las dosis de redondeo propuestas ^{143,144}.

También recomienda HOPA que las instituciones hospitalarias deben establecer excepciones en las políticas de redondeo, sobre todo con los medicamentos que se utilicen durante los ensayos clínicos dado que el redondeo de la dosis puede incurrir en un incumplimiento del protocolo ¹⁴⁵.

1.3.3.- Optimización de los viales

La optimización y redosificación de fármacos y viales estriba en la modificación de la dosis administrada a ciertos pacientes en aquellos casos donde sea posible y cuya presentación comercial no se ajusta a la dosis requerida, permitiendo así administrar este fármaco de forma efectiva y segura a más pacientes y, a su vez, consiguiendo un mayor control, una mayor optimización del consumo y, en consecuencia, un ahorro económico.

A raíz del resultado de un cuestionario realizado en los diferentes servicios de farmacia de hospitales del SNS, se ha observado que esta es una práctica habitual, constatando que alrededor de un 88% llevan a cabo este tipo de praxis en medicamentos de alto impacto económico (no solo oncológicos). Con todo, se ha de tener en cuenta que en España hay 450 hospitales privados que no formaron parte del estudio ^{46,146}.

Lo que es menos habitual es el registro y la cuantificación del ahorro producido por introducir esta medida, tal y como se muestra en el siguiente gráfico, donde solo un tercio de los hospitales españoles encuestados lo llevan a cabo. Esto es debido a que no está extendida la cultura de la medición de ahorros como tal.

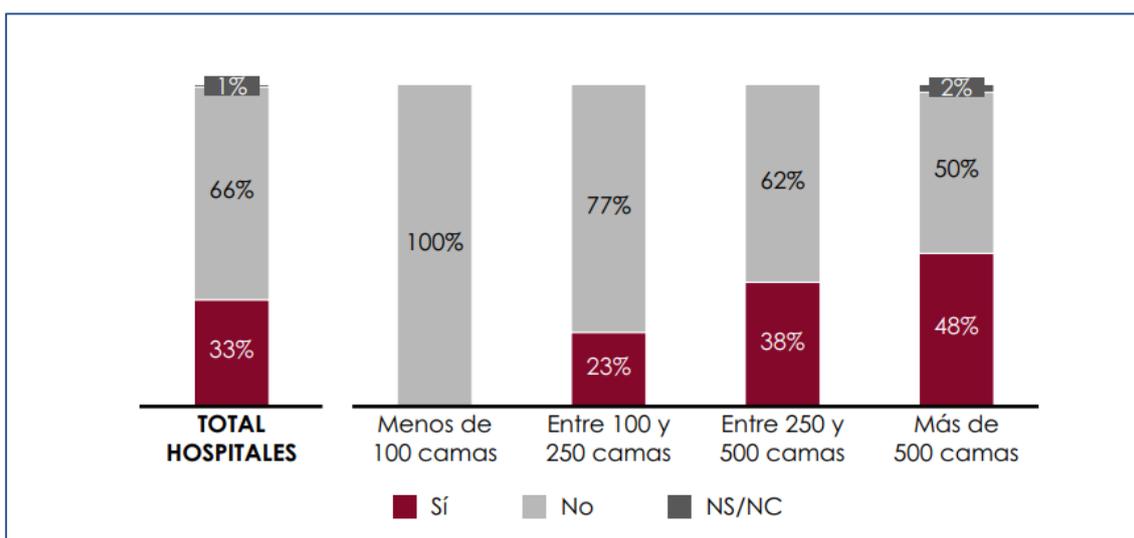


Figura 20: Porcentaje de hospitales que realizan redosificación y optimización de fármacos ⁴⁶.

Introducción

En este sentido, se elaboró una estimativa del impacto incremental como consecuencia de medir los ahorros que se conseguirían si los hospitales públicos que no realizaban esta práctica las llevaran a cabo. Para ello se tomó, por un lado, como referencia la del porcentaje de hospitales que declararon en el cuestionario no efectuar ninguna acción y, por otro, la del ahorro en 2018 de gasto en medicamentos de aquellos hospitales que redosificaban y optimizaban viales. Esto supuso un 3,2% del gasto en medicamentos en dicho año en términos brutos de forma que, extrapolando, se estima que la redosificación y optimización de viales supondría unos ahorros incrementales netos de aproximadamente 18,5 millones de euros ⁴⁶.

Todos los expertos están de acuerdo en que "a igualdad de beneficios, se debe elegir la forma de tratamiento menos agresiva y más cómoda para el enfermo". La realidad es que la formulación oral que a veces es más limitada en cuanto a disponibilidad y a indicaciones, por lo que no es aplicable ni en todos los tipos de tumor ni en todas las situaciones, se va imponiendo cada vez más en la actualidad.

Aunque el tratamiento oral no está siempre indicado, este se posiciona como preferente sobre el intravenoso en dos situaciones muy concretas: como terapia que sigue a la cirugía y, en los casos de enfermedad avanzada, como tratamiento paliativo, en el que prima como objetivo terapéutico el control de los síntomas y el bienestar del paciente.

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas medias de nivolumab durante el estado de equilibrio al administrar dosis fijas de 240 miligramos cada dos semanas o de 480 miligramos cada cuatro semanas son muy similares a las observadas al administrar la dosis de 3 mg/kg cada dos semanas utilizadas en los estudios que dieron lugar a la aprobación del fármaco ¹⁴⁷.

De la misma forma se han llevado a cabo estudios con pembrolizumab que han demostrado una eficacia equivalente, son dosis basadas en el peso entre 2-10 mg/kg, pero el objetivo era comparar el impacto económico de una dosificación

personalizada frente a una dosificación fija de 200 miligramos en primera línea de pulmón no microcítico que supuso un ahorro de 825,6 millones de dólares anuales en EEUU ¹⁴⁸.

1.4 Las unidades relativas de valor como instrumento de ayuda a la gestión

Las Unidades Relativas de Valor (URV) son una herramienta de cálculo y de gestión clínica para valorar la actividad de servicios y ya desde hace años utilizada como medida en el ámbito hospitalario.

EL valor en URV que se asigna a cada actividad se obtiene de un catálogo normalizado y elaborado por la SEFH y consensuado por un grupo de expertos con objeto de lograr la definición del mayor número de actividades y el máximo rigor en el reparto.

La metodología seguida para el cálculo de costes y la medición de URV puede encontrarse de forma detallada en el documento Catálogo de Productos y Facturación del Servicio de Farmacia Hospitalario ¹⁴⁸. Los autores del Catálogo han determinado el valor en URV de los distintos productos en base a los tiempos empleados por el personal que interviene en cada uno de ellos.

En dicho documento se estimó que, aproximadamente, el 80% de los costes de los Servicios de Farmacia corresponde al coste del personal, sobre poniéndose a los costes estructurales, de funcionamiento o de utilización de otros servicios, etc.

En un servicio de farmacia se definen cuatro áreas básicas de producción: Gestión, dispensación, elaboración e investigación y cada una de estas áreas se subdivide en diferentes productos finales para los que se definen unas actividades y el personal implicado. A la línea de dispensación de medicamentos en Dosis Unitaria (DU) se le ha asignado de manera arbitraria el valor unitario, por ser la actividad más frecuente de los Servicios de Farmacia. El valor de las URV del resto de los productos se ha obtenido comparando el coste de estos con el coste del valor de referencia.

Introducción

El coste se obtiene dividiendo el coste total asignado a farmacia por el total del URV producido, el valor global se ha dividido por el total de URV producidas, obteniéndose así el coste por URV.

Para obtener el índice de complejidad de la farmacia Oncológica y medir su eficiencia, se aplica también dicha metodología descrita. El índice de complejidad que es la ratio de la URV total entre las unidades básicas producidas, permite medir si las actividades realizadas implican una mayor dificultad o complejidad.

2. Justificación

Justificación

El cáncer es una de las causas principales de morbilidad en el mundo con unos 18 millones diagnosticados en 2020 y con una estimación de aumento hasta los 27 millones para el año 2040 ².

La atención del paciente oncológico se ha visto, en los últimos años, fuertemente condicionada por el aumento de la incidencia y prevalencia del cáncer y por la aparición de nuevas terapias oncológicas y técnicas de diagnóstico que suponen una carga económica al sistema público y privado de nuestras instituciones.

Se ha estimado que, globalmente en nuestro país, el cáncer implica un coste aproximado de 19.300 millones de euros lo que supone un 1,6% del Producto Interior Bruto (PIB) español. Los costes médicos directos ascienden a 9.300 millones, aquellos no directos (transporte, alojamiento, cuidados o transporte a radioterapia, etc.) alcanzan los 2.200 millones y los indirectos, que hacen referencia a la pérdida de productividad, representan 7.800 millones. La patología que supone un coste mayor la ocupa el cáncer colorrectal (2.500 millones) seguida del cáncer de mama (2.200 millones), pulmón (2.100 millones) y próstata (1.000 millones) ¹⁴⁹.

El constante desarrollo de las terapias mejora notablemente el beneficio clínico de los pacientes, pero en contraposición, ese ritmo acelerado de introducción en la práctica habitual hace que en algunos ámbitos se cuestione si toda la innovación farmacológica y tecnológica es necesaria, y si el coste incremental de las nuevas tecnologías se corresponde con los resultados en salud en la misma proporción.

Es en este contexto donde se produce un conflicto entre la incorporación al sistema de las citadas innovaciones y los presupuestos de que disponen los distintos centros sanitarios; los profesionales como co-gestores de las organizaciones sanitarias han de decidir sobre la utilización de recursos, haciendo más eficiente los procesos y el modelo sanitario.

Justificación

La problemática que se plantea en todo el proceso que conlleva la prescripción, elaboración, tratamiento, distribución y administración de la medicación necesaria para los pacientes oncológicos, sólo puede abordarse desde una perspectiva interdisciplinar y conjunta con herramientas de Big Data que transforme, con la metodología adecuada, la información en información inteligente y que ayuden a gestionar los datos y registros que se van obteniendo de la actividad generada permitiendo llevar una gestión basada en evidencias y, en consecuencia, una toma de decisiones más eficientes.

Así pues, esto ha obligado a su vez a que los sistemas sanitarios se adapten a la nueva realidad, afectando a la estructura sanitaria en general y a la farmacia hospitalaria en concreto, como tratamos de demostrar en este trabajo.

La dificultad, por lo general, estriba en que, si bien el enfoque de los análisis e investigaciones en el entorno farmacológico se han multiplicado en la última década, también es cierto que las farmacias hospitalarias se han encontrado como consecuencia con otros retos desafiantes, como es la necesidad de estar permanentemente formado e informado y, a la vez, la de buscar estrategias para incorporar herramientas que permitan alcanzar la máxima eficiencia en los tratamientos.

Aunque esto en realidad y por contraposición, suponga inversiones en áreas que no siempre están al alcance de los hospitales, como por ejemplo: posibles incrementos de plantilla (costes y funciones); la estimación de lo que representa el coste de la no intervención en la preparación de las quimioterapias; no medir las estrategias del redondeo de las dosis y no gestionar los excedentes o fraccionamiento de viales. Todos estos aspectos y áreas de intervención, en nuestra opinión, justifica la necesidad, para el sector, del trabajo de investigación que nos ocupa.

Dentro de este contexto, la búsqueda de un modelo para la *optimización de la gestión de fraccionamiento de viales en la preparación de quimioterapias* es donde hemos centrado el objetivo de nuestra investigación. Y el resultado de la obtención, análisis y gestión de datos llevado a cabo durante seis años,

Justificación

posiblemente abra las puertas a futuros proyectos que se puedan venir a desarrollar en otras farmacias hospitalarias aplicando las herramientas de *Health Analytics*.

Porque, pese a existir evidencia sobre prácticas para disminuir el gasto oncológico como el *dose banding*, el *dose rounding* y la redosificación y optimización de viales, los estudios que han medido este impacto son limitados en el tiempo y únicamente miden los ahorros generados en términos de agentes antineoplásicos, pero no cuantifican el impacto global, incluyendo los costes estructurales.

3. Hipótesis

Hipótesis

La aplicación de medidas en la elaboración de tratamientos antineoplásicos como el fraccionamiento o la gestión de viales y el redondeo (*dose rounding*) conduce a una optimización de las preparaciones de quimioterapias repercutiendo en la máxima eficiencia y en un menor coste asociado.

4. Objetivos

4.1. Objetivo principal

Proponer y evaluar un modelo de gestión dentro de la Farmacia oncológica de un Hospital que posibilite obtener el máximo rendimiento a diferentes medidas establecidas, el fraccionamiento y optimización de viales en la preparación de tratamientos antineoplásicos y el ajuste de las dosificaciones en función del redondeo o *dose rounding*.

4.2 Objetivos secundarios

- Cuantificar el impacto económico de la aplicación del redondeo de dosis con un máximo del 5% en los pacientes con cáncer de mama y de colon y recto en el periodo del estudio.
- Valorar el impacto del redondeo y la gestión de viales respecto al gasto oncológico total y calcular el coste de la Farmacia en URV.

5. Material y métodos

5.1 Ámbito del estudio

El trabajo de investigación se ha llevado a cabo en el Instituto Oncológico Barcelona (IOB), organización dedicada a la prestación de servicios médicos de oncología en el contexto de la medicina privada.

Trata unos tres mil pacientes oncológicos anuales, resuelve más de 18.500 consultas oncológicas y se administran alrededor de 9.500 preparaciones de tratamientos antineoplásicos al año.

La elaboración de las quimioterapias se ha llevado a cabo en el área de preparaciones estériles oncológicas del Servicio de Farmacia.

En el área de preparación hay tres zonas bien diferenciadas:

- La antesala o local anexo destinado al almacenamiento y acondicionamiento del material.
- La zona de paso, o zona intermedia, por donde circulan los materiales y personal y que supone una barrera para la posible contaminación. En esta zona el personal se viste con los elementos de protección cuando vaya a entrar en la zona de preparación o se despoja de ellos cuando sale hacia la antesala.
- La sala de preparación o sala *blanca*, aislada y controlada, considerada como «zona limpia» y dotada con cabina de seguridad biológica de clase II tipo B1, donde el aire de impulsión circula por medio de un filtro HEPA.



Fotografía 1.- Procedimientos de preparación. Fuente: Propia.

5.2. Muestra, periodo y población del estudio

Los criterios de inclusión comprenden pacientes adultos (>18 años) diagnosticados de tumores sólidos y hematológicos atendidos en el Servicio de oncología y en tratamiento durante el estudio.

El período de dicho estudio abarca los años comprendidos entre 2013 y 2018 ambos inclusive.

Solamente se han tenido en cuenta los tratamientos administrados por vía intravenosa. Por tanto, se han excluido los pacientes con terapia antineoplásica oral. También, para evitar sesgos en el análisis del impacto económico, se han excluido los pacientes que participaron en ensayo clínico ya que el promotor del ensayo es quien cubre los costes de la medicación.

En la figura 21 se expone el número de pacientes y las preparaciones realizadas en los años que cubre el mencionado período de estudio.

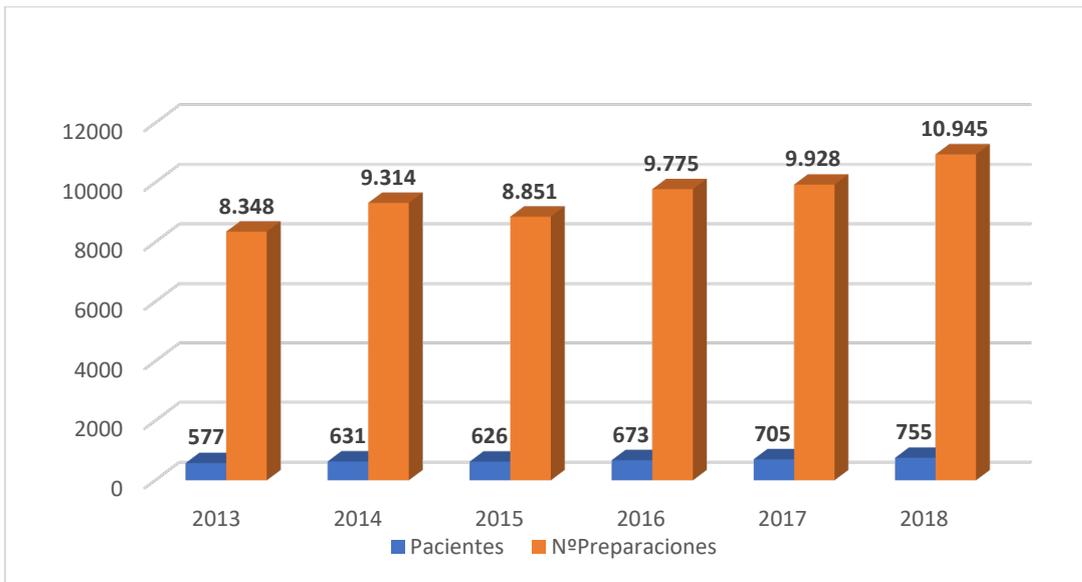


Figura 21. Número de preparaciones y número de pacientes por año.

5.3. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, analítico y ambispectivo.

5.4. Descripción del proceso de optimización de viales

Diariamente, para optimizar la preparación, se llevó a cabo una labor de programación agrupando pacientes bajo tratamiento con el mismo fármaco.

A medida que se iban preparando y quedaban restos en los viales de los pacientes anteriores, se aprovechaba ese excedente para el siguiente paciente siempre y cuando las condiciones de estabilidad del fármaco lo permitiesen (IT de estabildades).

Al finalizar el día, todos aquellos restos que pudiesen ser utilizados para el día siguiente se guardaban a temperatura ambiente o refrigerados, en función de las condiciones de conservación recogidas en la ficha técnica. Al final de la semana, cada viernes, se realizaba un inventario de todos los restos de viales. Se registraban las unidades de los fármacos y se introducían en el stock de la farmacia para poder ser utilizado nuevamente en los días siguientes.

A lo largo de todo el período de estudio, se mantuvo un documento de registro de gestión de viales en el que constaba el nombre del fármaco, las unidades y los precios de compra (PVL) y de venta (PVPiva) del fármaco para la facturación. A final de mes, se obtenía una relación en coste (PC) del ahorro que había supuesto esta actividad de gestión del excedente sobrante de los viales. Este importe económico extra se viene recogiendo desde 2013 hasta la actualidad.

5.5. Datos

5.5.1 Sistemas de información

Para llevar a cabo la recolección, procesado y análisis de los datos necesarios para el estudio se han utilizado los siguientes aplicativos informáticos:

•*Historia clínica electrónica (PRM®):*

Sistema de registro clínico electrónico que facilita tener una visión integral del paciente oncológico. Agrupa todos los datos del paciente e incorpora sistemas de apoyo en la decisión clínica como protocolos, algoritmos, interconsultas y otros elementos. Cada paciente tiene un único número de historia y su gestión queda centralizada en un archivo único en el cual se pueden consultar todos los detalles de su historia clínica.

El curso clínico dentro de PRM® se compone de actos médicos (facultativo) y actos sanitarios (enfermería). Siempre ha de constar un motivo de ingreso que contiene documentos, imágenes digitalizadas, plantillas y recetas. Posee funcionalidades que permiten la indicación, administración y control del tratamiento a través de un único sistema.

•*Prescripción Electrónica Asistida (PEA): Farmis_Oncofarm®:*

Disponer de una herramienta de prescripción electrónica implica una mayor seguridad y control en toda la cadena farmacoterapéutica desde el proceso de prescripción, pasando por la validación, preparación y dispensación y hasta la administración.

Farmis Oncofarm® está validado por programas de calidad certificada (ISO 9001, UNE 13485 y UNE 166002) y garantiza la trazabilidad del medicamento en todo el proceso de la cadena farmacoterapéutica. Posee alertas y un sistema que proporciona soporte a la decisión, a los prescriptores y al farmacéutico que realiza la validación posterior de la orden médica.

La prescripción farmacoterapéutica es por esquemas o protocolos consensuados con los equipos oncológicos y se programan los ciclos de administración. Tiene integrado un sistema de cálculo en función de la dosificación del fármaco (m², kg, AUC, fija, por rangos) pasando de unidades de masa a unidades de volumen para la preparación, permitiendo un ajuste personalizado y parametrizado.

Se posibilita el acceso al histórico farmacoterapéutico del paciente quedando registradas todas las acciones y cambios dentro de su historial médico.

Respecto a la gestión que se lleva a cabo en las farmacias oncológicas la prescripción electrónica permite:

- a) Validar farmacéuticamente la prescripción, proceso por el que se evalúa la prescripción médica, con el fin de aumentar la efectividad, la seguridad y la eficiencia del tratamiento.
- b) Facilitar los listados y etiquetas necesarias para el previo acondicionamiento a la preparación.
- c) Incorporar trazabilidad al proceso de validación técnica del tratamiento preparado.
- d) Disponer de funcionalidades y tele-validación enfocada a sistemas de preparación asistida o robots de preparación.
- e) Proporcionar documentos predefinidos o personalizados para el desarrollo de la actividad asistencial (hoja de dispensación, planilla horaria, educación al paciente).

La desventaja principal de estos sistemas PEA la constituye la rigidez a los circuitos internos, por lo que los flujos de trabajo se suelen adaptar para asegurar un proceso seguro.

Otra cuestión a considerar, son las diferentes versiones que se van desarrollando de los PEA y su coste de actualización en las implantaciones. Aunque, a pesar de ello, son necesarias ya que incorporan actualidad clínica, facilidades y mayor flexibilidad.

-Pharmacy Analytics Manager (PAM ®)

Herramienta de *Healthcare Analytics* de *Asserta Global Healthcare Solutions* específicamente diseñada para el proceso farmacoterapéutico. Permite capturar, integrar, procesar y analizar una cantidad ingente de datos clínicos, operacionales y financieros para convertirlos en conocimiento útil generando evidencia de lo que ocurre en la vida real (*Real World Evidence*).

Los datos son capturados a partir de los sistemas informáticos del hospital, en este caso, la historia clínica electrónica, el software de prescripción electrónica, los resultados de laboratorio y el software de gestión de farmacia. Todo ello en cualquiera de las etapas de la atención a los pacientes.

Una vez capturados los datos, lo que se conoce en terminología de análisis *Big Data* como ingestión de datos, se obtiene una base de datos en bruto (*Raw Data*). Estos datos necesitan ser depurados y refinados lo que se conoce como fase de gestión de la calidad de datos, ya que si se aplican las herramientas de *Health Analytics* directamente sobre ellos se corre el riesgo de generar información errónea. A menudo, sobre todo si se analizan períodos largos de tiempo, pueden existir datos artefactados, corrompidos, o simplemente mal digitados; es lo que se conoce como *bad data*. Una vez depurados, se obtiene una base de datos libre de *bad data* y lista para ser analizada y esto se conoce como *Smart data* o datos inteligentes de la vida real (*Real World Data*).

A partir de esta base de datos depurada se han aplicado las funcionalidades de *Health Analytics* para generar evidencia de la vida real (*Real World Evidence*) sobre la que se han extraído los resultados y las conclusiones del presente trabajo.

En la figura 22 se representa de forma gráfica la secuencia de las fases de análisis llevada a cabo utilizando la herramienta *Pharmacy Analytics Manager*.

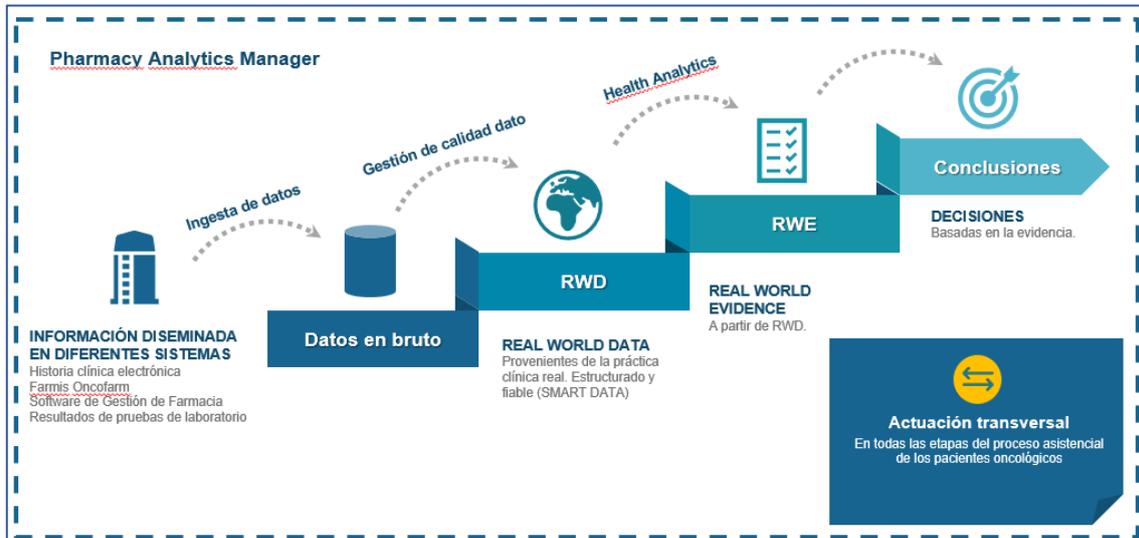


Figura 22. Secuencia de las fases de análisis.

4) Programación de pacientes en Hospital de día.

Los 16 boxes de hospital de día se gestionaron mediante la programación incorporada en el propio software de prescripción electrónica asistida y con una herramienta basada en Excel que actualizaba diariamente el equipo de enfermería.

A la hora de programar los pacientes para recibir su tratamiento quimioterápico, se configuró el sistema para que realizase la *agrupación semanal de quimioterapias* de manera que, en función del tipo de patología y fármacos a administrar, se les asignaban unos días determinados de la semana. El propio programa sugería al médico prescriptor un cambio de día en los casos necesarios, teniendo en cuenta que cada esquema estaba definido con una periodicidad de +/- 2 días.

De esta forma fue posible agrupar pacientes tratados con el mismo fármaco y así poder gestionar los restos de los excedentes de los viales teniendo en cuenta las estabilidades de todos los fármacos descritas anteriormente.

5.5.2. Preparación y gestión de la calidad de los datos

Para garantizar la calidad de los datos a procesar con la herramienta *Pharmacy Analytics Manager* y evitar la generación de conocimiento erróneo, se han aplicado procesos de homogeneización y de limpieza de los datos originales en bruto.

Dicha preparación de los datos incluyó las fases que se exponen a continuación.

Limpieza de datos:

- Revisión y corrección de los valores nulos.
- Exclusión de los antineoplásicos orales.
- Exclusión de los fármacos intravenosos dentro de Ensayos clínicos.
- Exclusión de los diagnósticos no oncológicos ni hematológicos en los que se utilizó un antineoplásico.

Homogeneización de datos:

- Homogeneización y clasificación de los principios activos por clase farmacológica: citotóxicos, terapia dirigida e inmunoterapia.
- Homogeneización de los diagnósticos oncológicos y su relación con sus localizaciones tumorales.

Homogeneización de los diagnósticos hematológicos Tratamiento de datos:

- Asignación de diagnósticos (localización tumoral y neoplasias hematológicas por pacientes).
- Asignación del coste de utilización por principio activo y por clase farmacológica en función de los pacientes y preparaciones de quimioterapia.
- Asignación de costes de los tratamientos antineoplásicos en función de la dosis prescrita diferenciando el coste ajustado y el no ajustado. El coste ajustado se establece en función de los miligramos utilizados y el coste no ajustado se determina redondeado a la presentación del vial de la especialidad farmacéutica por:

Material y métodos

- Localizaciones tumorales y por diagnósticos hematológicos.
- Por principios activos.
- Por clase farmacoterapéutica.
- Asignación del coste anual de los fármacos antineoplásicos respecto al coste total del resto de fármacos del Servicio de farmacia.
- Aplicación de fórmulas para el cálculo de la eficiencia en la gestión de viales.
- Asignación de URV generadas en la actividad de la farmacia Oncológica respecto a las URV correspondientes al conjunto de la actividad del Servicio de Farmacia.

5.5.2. Descripción de los datos

5.5.2.1. Clasificación y descripción de los fármacos

Se ha normalizado la denominación de los principios activos según la Denominación Común Internacional (DCI) y todos ellos se encuentran dentro de las especialidades farmacéuticas que constan en la AEMPS. Todos se han clasificado en función de su mecanismo de acción en: citotóxicos, fármacos de terapia dirigida e inmunoterapia.

Hemos asignado diferentes colores en las tablas y figuras a cada uno de los mecanismos de acción para una mejor identificación visual, de forma que los citotóxicos están en color verde, la terapia dirigida en amarillo y la inmunoterapia en azul.

5.5.2.2. Clasificación de los diagnósticos

La clasificación de las patologías oncológicas se ha basado en la clasificación de las localizaciones tumorales que realiza el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, donde quedan agrupados los procesos oncológicos por la localización morfológica.

La clasificación de las patologías hematológicas se ha basado en la clasificación de la OMS de Tumores Hematopoyéticos y de Tejidos Linfoides.

En la tabla 11 se muestra las localizaciones tumorales y en la 12 los diagnósticos hematológicos.

Cabeza y cuello	Mesotelioma	Sarcoma de partes blandas
Cerebral y SNC	Ovario	Tiroide
Cérvix uterino	Páncreas	Uréter
Colon y recto	Pene	Vejiga urinaria
Esófago	Primario desconocido	Vesícula biliar
Gástrico	Próstata	Vías biliares
Germinal testicular	Pulmón microcítico	Vulva
Mama	Pulmón no microcítico	
Melanoma	Riñón	

Tabla 11. Localizaciones tumorales.

Anemia Hemolítica	Linfoma de Células del Manto	Linfoma Folicular
Leucemia aguda linfoblástica	Linfoma de células T asociado a enteropatía	Linfoma Linfocítico de células pequeñas
Leucemia Linfática Crónica	Linfoma de células T periférico, inespecífico	Linfoma Linfoplasmocitoide
Leucemia Mieloide Aguda	Linfoma de Hodgkin Clásico	Linfoma No Hodgkin clásico
Leucemia/Linfoma Linfoblástico T	Linfoma de la zona marginal nodal	Macroglobulinemia de Waldenstrom
Leucemia/Linfoma T del adulto	Linfoma difuso de células B rico en células T	Mieloma múltiple
Linfoma Anaplásico de células grandes	Linfoma difuso de células grandes B	Tricoleucemia
Linfoma de Burkitt	Linfoma esplénico	

Tabla 12. Diagnósticos hematológicos

5.5.2.3. Variables e indicadores obtenidos en el estudio

Para cada año del estudio se han tenido en cuenta las siguientes variables (o parámetros):

- Variables antropométricas: edad, sexo, peso, altura, superficie corporal.
- Variables clínicas: diagnóstico, indicación, esquema de tratamiento, medicamento, principio activo, número de ciclos, frecuencia de la administración.
- Variables farmacotécnicas: dosis/cantidad prescrita, dosis/cantidad preparada; cantidad no ajustada (viales o miligramos que se utilizaría si no se llevara a cabo la gestión de viales); cantidad ajustada (viales o miligramos que se utilizaría si se aprovecharan todos los restos); cantidad ahorrada (cantidad ahorrada registrada por el servicio de Farmacia después de llevar a cabo el proceso farmacotécnico); cantidad ahorrada ideal.
- Variables económicas: coste medicación prescrita ajustada y no ajustada, coste medicación preparada.
- Variables de actividad de la farmacia oncológica: cálculo de URV.

A partir de las variables anteriormente descritas, se han generado los siguientes indicadores y fórmulas:

- Indicadores Farmacotécnicos y de Gestión de Viales (GV)
 - Cantidad realmente consumida.
(Cantidad no Ajustada – (viales ahorrados * Cantidad del vial))
 - Indicadores de gestión de viales.
 - Cálculo del ahorro que ha supuesto la GV a lo largo del estudio.
 - Cálculo de la cantidad de miligramos ahorrados.
 - Cantidad ahorrada por componente o principio activo y % de los antineoplásicos en los que se ha podido llevar a cabo la GV.
 - Impacto en la GV en función del día de la semana que se administraron los tratamientos.
 - Obtención de indicadores para el grado de optimización de un principio activo en función del excedente del vial y seguimiento del proceso de optimización o gestión de viales.

1) Indicador del Grado de Optimización de Principio Activo (GOPA):

$$GOPA = \frac{\text{cantidad realmente consumida}}{\text{cantidad consumida sin gestión de viales}}$$

2) Indicador de Factor de Eficiencia:

$$\text{Factor de eficiencia} = \frac{(\text{Sin GV} - \text{GV real})}{(\text{Sin GV} - \text{GV ideal})} = \frac{\text{Cantidad ahorrada real}}{\text{Cantidad ahorrada ideal}}$$

- Indicadores del redondeo de dosis (*dose rounding*)

Estos indicadores se han centrado solo en los pacientes diagnosticados de cáncer de mama y de cáncer colorrectal. Se ha seleccionado estos dos grupos de neoplasias por ser las que tienen un mayor número de pacientes y de preparaciones administradas e implican una muestra representativa del estudio.

Se ha calculado:

- El porcentaje de las administraciones a los que se les ha aplicado el redondeo.
- Evolución del número de administraciones redondeadas a lo largo del estudio.
- Distribución del redondeo por tramos de porcentaje (1-5%).
- El porcentaje de redondeo por principio activo.
- Impacto económico de redondeo en cáncer de mama y cáncer colorrectal.

- Indicadores de actividad oncológica dentro del SF

Para el cálculo de la actividad desarrollada tanto en el servicio de farmacia general como la relacionada exclusivamente con la atención oncológica, se

ha utilizado la medida de las Unidades Relativas de Valor (URV) generadas en base a los estándares publicados por la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria). Dicha metodología puede encontrarse de forma detallada en el documento *Catálogo de Productos y Facturación del Servicio de Farmacia Hospitalaria* ¹⁴⁸.

Se ha utilizado la herramienta PROFARM® para el cálculo de la productividad y análisis de los costes relacionados.

Para calcular las URVs totales de la Farmacia Hospitalaria se ha tenido en cuenta la actividad realizada en las seis áreas básicas de producción de un SF, es decir: Gestión, dispensación, elaboración, atención farmacéutica, monitorización farmacoterapéutica e investigación. Cada una de estas áreas se subdivide en diferentes productos finales para los que se define las actividades a realizar y el valor asignado en URV de cada actividad.

Según dichos estándares y como se muestra en la tabla 13, el valor en URV en farmacia oncológica ¹⁵⁰ es:

Producto	Valor URV
Procedimiento normalizado de trabajo de citotóxico de nueva elaboración	16,02
Elaboración de citotóxico	79,15

Tabla 13. Estándares del valor en URV de productos en farmacia oncológica.

Se calcula para cada año el coste por URV, dividiendo el coste total asignado al Servicio de Farmacia por el total de URV producidas. El valor de las URV de todos los productos resulta de multiplicar las unidades básicas producidas de la actividad por el valor asignado de forma arbitraria por cada producto publicado en el *Catálogo de Productos y Facturación* ¹⁴⁸. Este valor arbitrario parte teniendo en cuenta un valor de referencia que es el que se adjudica a la línea

de dispensación de medicamentos en Dosis Unitaria otorgándole un valor igual a la unidad, por ser la actividad más frecuente en las farmacias hospitalarias.

Para la cuantificación de la actividad en URV del servicio de farmacia oncológica, se ha contabilizado las actividades producidas relacionadas con las unidades básicas de oncología, que se basan en los productos de la tabla 19 y su valor adjudicado en el catálogo.

Se define como producto intermedio aquel que no se puede facturar directamente, en cambio el producto final es el facturable ya sea a pacientes, a servicios o a centros de coste.

La asignación de costes directos e indirectos se ha extraído del sistema de contabilidad analítica del centro e incluye principalmente los correspondientes a costes de personal para poder medir la productividad.

Se entiende por coste de personal el coste total de los trabajadores del servicio y para calcularlo se ha seguido las siguientes fases:

- Calcular los tiempos dedicados por cada categoría profesional.
- Calcular el coste de los distintos productos.

Aplicando los siguientes criterios:

Una jornada laboral anual de 1.645 horas establecidas por convenio como jornada legal de trabajo para un turno fijo.

Dentro de cada categoría profesional se ha aplicado el mismo coste minuto, obviando la antigüedad, el coste correspondiente al complemento de jefatura y cualquier otro gasto social.

Se evalúa la complejidad y la eficiencia del sistema de producción a través del coste de la URV de las actividades desempeñadas en cada uno de los años del estudio, manteniendo una evolución constante del euro tanto en la farmacia general como en el área de la farmacia oncológica.

La complejidad global de la actividad producida se ha calculado anualmente a partir de la ratio que identifica el sumatorio de URV producidas dividido por el total de unidades básicas producidas.

5.6. Evaluación económica

5.6.1. Costes anuales de los tratamientos oncológicos

Para el cálculo de los costes se ha tenido en cuenta el coste real que constaba en el sistema informático de compras para cada año del estudio. Se entiende como coste real el que corresponde al precio final incluyendo los descuentos negociados aplicados en factura. Es decir, se han aplicado todas las ofertas comerciales directas sobre el Precio de Venta Laboratorio (PVL).

Solo se ha tenido en cuenta el coste directo de la adquisición de las especialidades farmacéuticas comercializadas según la base de datos de la AEMPS ¹⁵¹, no se han incluido costes indirectos ni costes intangibles. Al ser un hospital privado la facturación de los medicamentos se hace con el PVP IVA, que vienen regulado y marcado por el Ministerio de Sanidad.

5.6.1.1. Coste medio por paciente y diagnóstico año

Se ha calculado el coste medio anual por paciente para cada año natural del estudio, dividiendo el coste de la terapia oncológica por cada diagnóstico entre los pacientes con dicho diagnóstico. Se ha tenido en cuenta el coste ajustado por miligramos utilizados y el coste no ajustado que son los viales utilizados.

5.6.1.2. Coste de utilización de principios activos y de la clase farmacológica por año

Se ha calculado el consumo por cada principio activo y año del estudio en función de las unidades utilizadas, multiplicando el coste de cada unidad por el consumo. Se ha realizado el mismo cálculo por clase farmacológica.

5.6.1.3. Coste ajustado y coste no ajustado por diagnóstico

Se ha calculado el coste ajustado anual por diagnóstico, es decir teniendo en cuenta los miligramos o viales que se utilizarían si se aprovechara todos los restos y el coste no ajustado por diagnóstico, basado en la cantidad de viales o miligramos totales que se utilizaría si no se llevara a cabo la gestión de viales.

5.6.2. Costes anuales de la gestión de viales

Se ha calculado el ahorro que ha supuesto la gestión de viales (GV) a lo largo del estudio, así como la cantidad de miligramos obtenidos extras por la GV. Se ha identificado el porcentaje de los antineoplásicos que se les ha podido aplicar la gestión de viales y se ha calculado el impacto que ha supuesto la cantidad ahorrada por componente o principio activo, así como la influencia que tiene el día de la semana que se administran los tratamientos en la GV debido a que está condicionado por factores de estabilidad físico químicos.

5.6.3. Costes de las actividades

Para conocer los costes asociados al área de preparación de los tratamientos antineoplásicos y tenerlo en cuenta a la hora de cuantificar el impacto económico global del modelo, se han calculado las URV producidas por el servicio de farmacia en cada una de las áreas y actividades.

Se ha calculado el coste por URV (coste/URV) anual en los seis años del estudio de la actividad del servicio de Farmacia y del área de preparación de tratamientos antineoplásicos dividiendo el coste total de la plantilla del servicio de farmacia de cada año (coste de empresa) por el total de URV generadas en ese año.

El valor obtenido se ha multiplicado por las URV producidas por el área de preparaciones antineoplásicas con lo que se ha calculado una estimación del coste de dicha actividad.

Adicionalmente, el personal adscrito al área de preparaciones se dedica exclusivamente a dicha actividad, por lo que se conoce el coste real. Con este importe se ha calculado el coste real por URV para compararlo con el obtenido mediante la estimación descrita en el párrafo anterior. De este

modo, es posible valorar hasta qué punto las estimaciones basadas en los cálculos teóricos pueden ser representativas.

Finalmente se ha calculado el índice de complejidad URV para comprobar la evolución a través del tiempo dividiendo el sumatorio de URV por las unidades básicas producidas.

5.7. Análisis estadístico

Se trata de un estudio descriptivo de los parámetros estudiados. En el análisis de las variables cuantitativas se han utilizado medidas de posición (tendencia central) así como percentiles 25 y 75.

Para el estudio de las variables cualitativas se ha expresado el número absoluto de casos y se han representado mediante tablas de frecuencia relativa. Para la representación gráfica de estas variables se han utilizado diagramas de barras, de sectores y polígonos de frecuencias.

La preparación de los datos se ha realizado mediante Tableau Prep Builder, que permite realizar toda la minería de datos necesaria para el análisis posterior. El análisis estadístico se ha realizado con el software Tableau Desktop 2022.3. Esta aplicación de inteligencia de negocio posibilita la visualización de variables en tiempo real y la generación e interacción de informes dinámicos (dashboards) a medida, para agilizar el proceso analítico. Adicionalmente, se ha efectuado un análisis de regresión lineal para estudiar la relación entre las variables.

6. Resultados

6.1. Datos y análisis general del estudio

Se han tratado a 2.495 pacientes, 1.365 mujeres y 1.130 hombres, con una mediana de edad de 59 años.

Sexo (grupo)	Pacientes	Mediana Edad	Percentil (25) de Edad	Percentil (75) de Edad
Hombre	1.130	63	55	70
Mujer	1.365	56	46	65
Total	2.495	59	49	68

Tabla 14. Número de pacientes de la muestra por sexo y edad.

A continuación, se muestra la evolución del número de pacientes atendidos en el estudio:

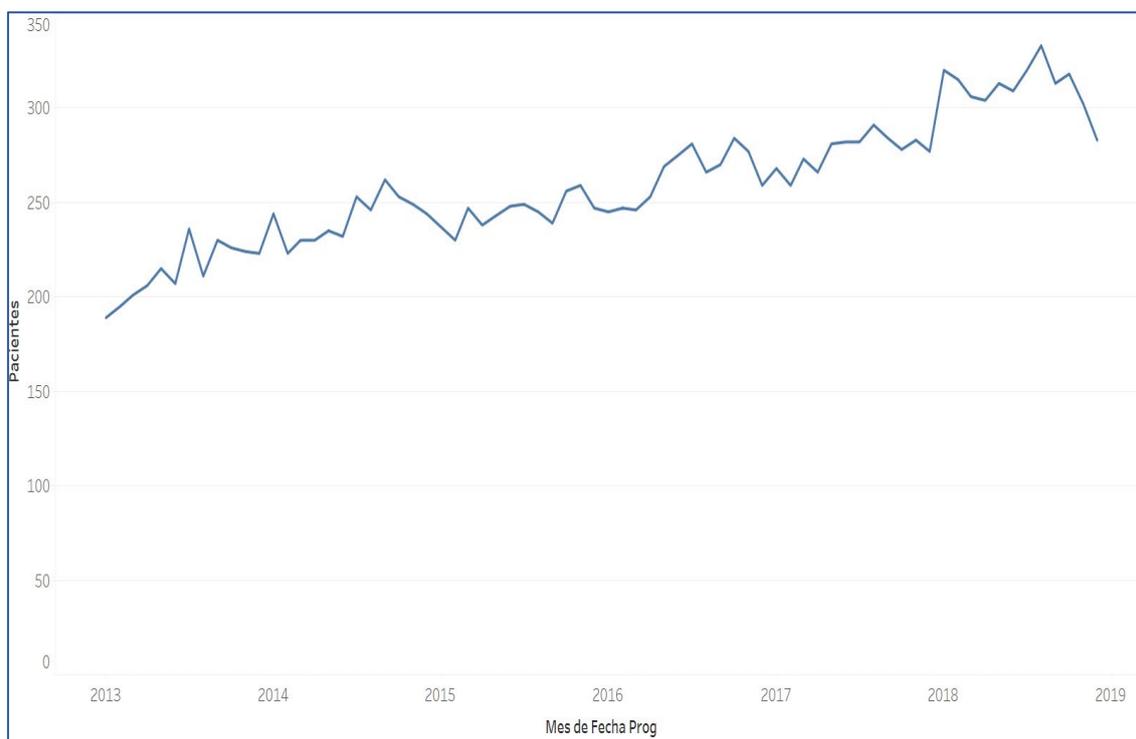


Figura 23. Distribución del número de pacientes atendidos por año.

Resultados

Durante los años del estudio se han administrado 56.934 preparaciones y ha supuesto 35.053 sesiones de hospital de día.

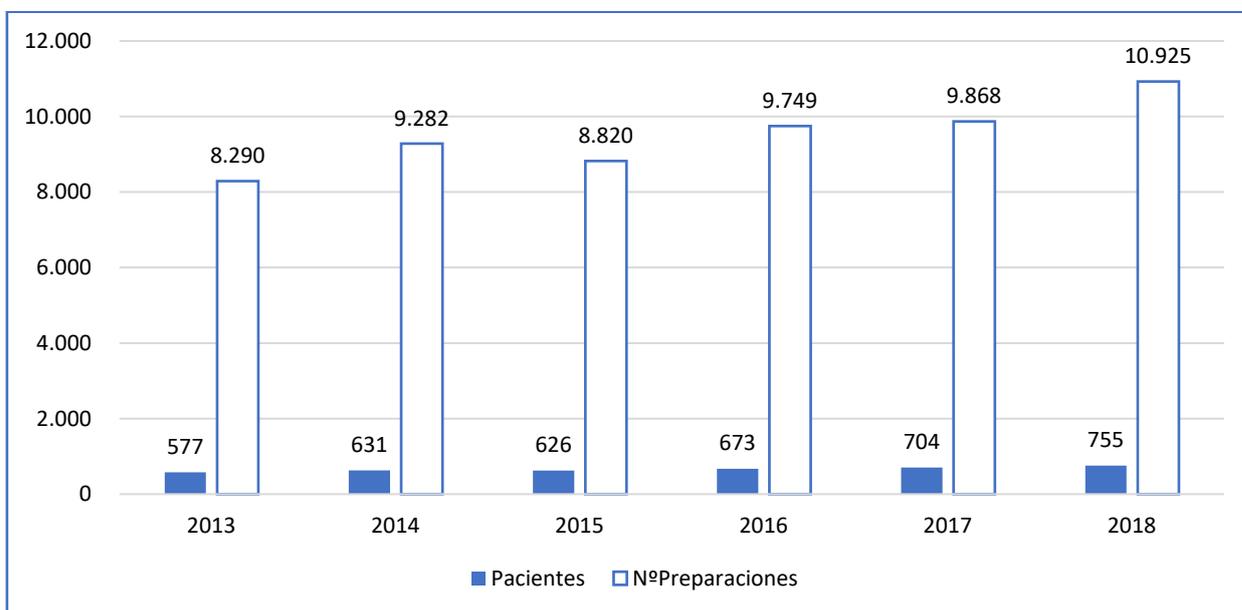


Figura 24. Pacientes y número de preparaciones administradas por año en el estudio.

La población atendida de 2.495 pacientes se divide en 2.303 pacientes oncológicos y 197 pacientes hematológicos. Hubo 5 pacientes que a lo largo del estudio tuvieron dos episodios diferentes en el tiempo, uno de oncología y otro de hematología.

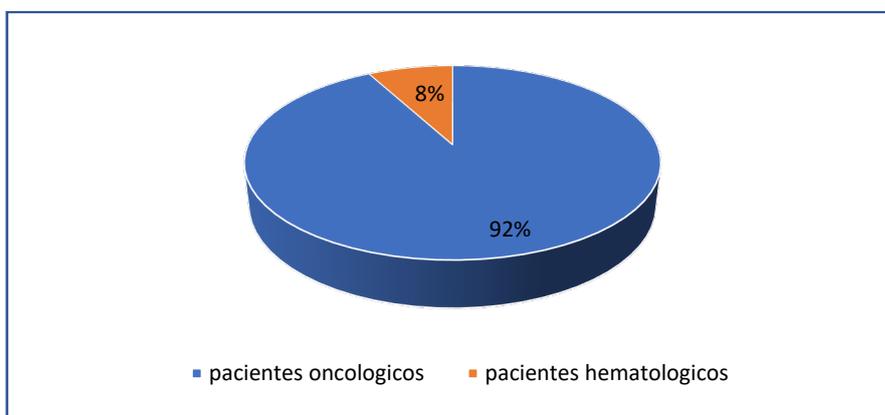


Figura 25. Porcentaje de pacientes oncológicos y hematológicos atendidos.

Resultados

El coste de los tratamientos en el periodo de estudio ha sido de 30.319.222 euros. Tal y como se muestra en la tabla 15 y figura 26 se observa a lo largo de los seis años un incremento progresivo en la actividad y en el coste de la terapia antineoplásica.

Año	Gasto Oncológico	Gasto Farmacia General	Porcentaje (%)
2013	3.313.213,18 €	5.593.519€	59%
2014	4.050.630,33 €	7.219.932€	56%
2015	4.282.636,98 €	7.038.499€	61%
2016	5.068.209,08 €	8.613.510€	59%
2017	6.134.340,67 €	9.179.257€	67%
2018	7.470.191,88 €	11.062.346€	68%
Total	30.319.221,24 €	48.707.063€	62%

Tabla 15. Gasto oncológico y de farmacia (en euros) por año.



Figura 26. Coste no ajustado por año en euros.

Resultados

De igual forma, este incremento notable se percibe en el coste por paciente (figura 27).

A nivel global del estudio en las figuras 27 y 28 se muestra la evolución del coste por paciente y la evolución del coste ajustado.

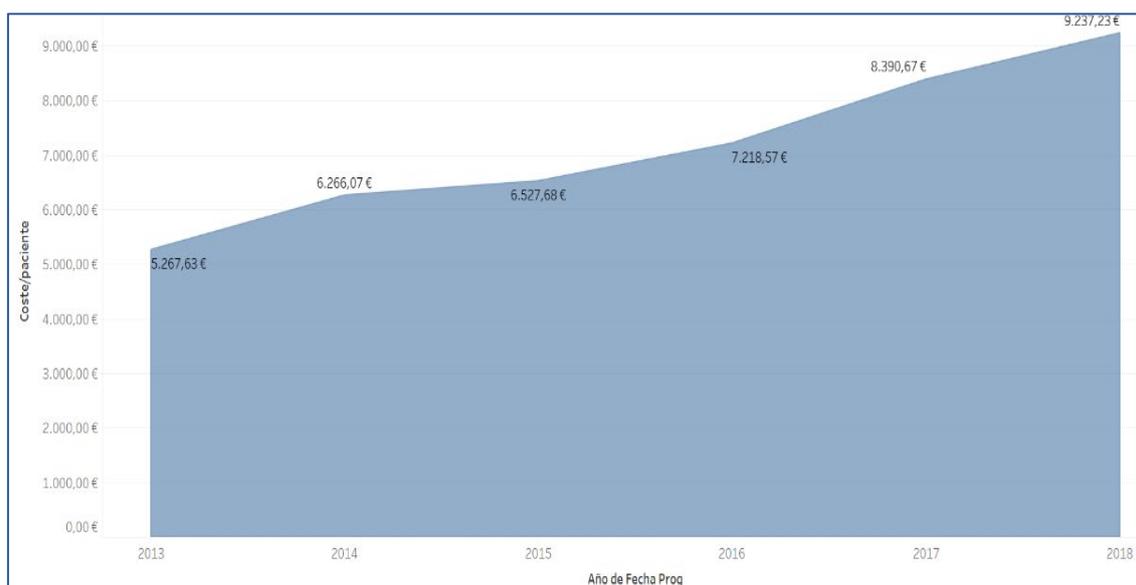


Figura 27. Evolución temporal del coste por paciente.

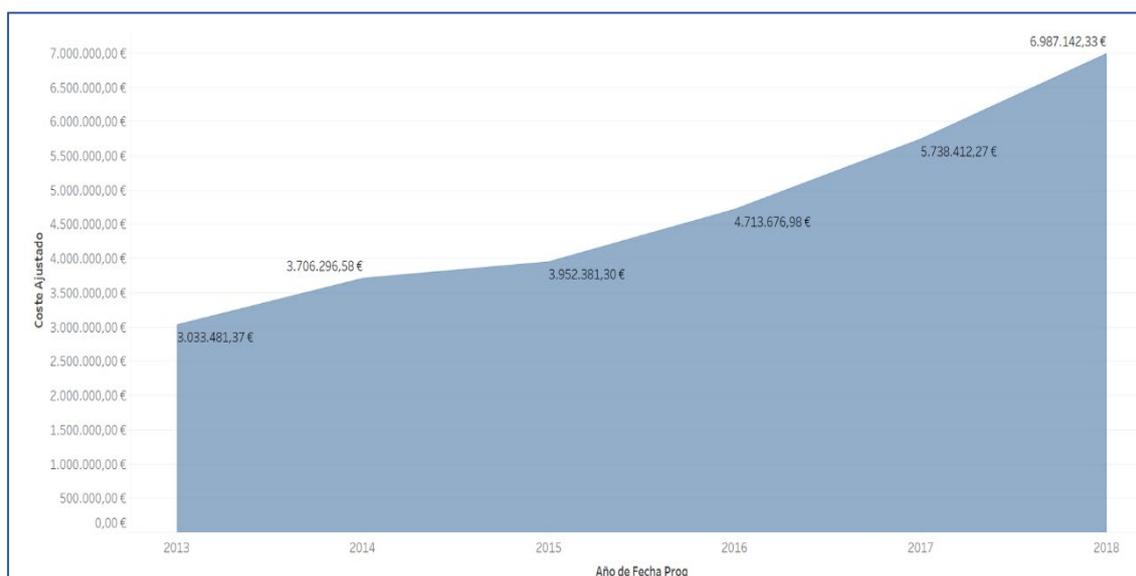


Figura 28. Evolución temporal del coste ajustado.

6.2 Análisis de la utilización de los fármacos e impacto económico

- Por principios activos

Los principios activos administrados han sido 61, de los cuales: 11 fármacos son de terapia dirigida (18,0%), 46 citotóxicos convencionales (75,4%) y 4 de inmunoterapia (6,6%).

Al excluirse los fármacos de administración oral en el estudio, se han excluido tratamientos hormonales (abiraterona, enzalutamida, etc), grupo de los inhibidores de proteínas-cinasas y otros antineoplásicos orales.

Citotóxicos		
ACTINOMICINA	DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEG	MITOMICINA
AZACITIDINA	DOXORUBICINA LIPOSOMAL	MITOXANTRONA
BCG	EPIRUBICINA	OXALIPLATINO
BENDAMUSTINA	ERIBULINA	PACLITAXEL
CARMUSTINA	ESTREPTOZOCINA	PACLITAXEL-ALBÚMINA
BLEOMICINA	ETOPOSIDO	PEMETREXED
BORTEZOMIB	FLUDARABINA	PENTOSTATINA
CABAZITAXEL	FLUOROURACILO	RALTITREXED
CARBOPLATINO	FOTEMUSTINA	TEMSIROLIMUS
CICLOFOSFAMIDA	GEMCITABINA	TOPOTECAN
CISPLATINO	IDARUBICINA	TRABECTEDINA
CITARABINA	IFOSFAMIDA	VINBLASTINA
DACARBAZINA	IRINOTECAN	VINCRISTINA
DOCETAXEL	IRINOTECAN LIPOSOMAL	VINDESINA
DOXORUBICINA	METOTREXATO	VINFLUNINA
		VINORELBINA
Terapia dirigida		
AFLIBERCEPT	OLARATUMAB	RITUXIMAB
BEVACIZUMAB	PANITUMUMAB	TRASTUZUMAB
CETUXIMAB	PERTUZUMAB	TRASTUZUMAB EMTANSINE
OBINUTUZUMAB	RAMUCIRUMAB	
Inmunoterapia		
ATEZOLIZUMAB	NIVOLUMAB	
IPILIMUMAB	PEMBROLIZUMAB	

Tabla 16. Fármacos citotóxicos, de terapia dirigida y de inmunoterapia.

Resultados

En la tabla 17 se observan todos los principios activos ordenados de mayor a menor en función del número de preparaciones quimioterápicas en los seis años del estudio con el coste y el número de pacientes que recibieron ese fármaco. El mayor coste porcentual corresponde a bevacizumab, trastuzumab y pertuzumab por ese orden (en rojo).

Principio activo	Nº de preparaciones	%	Coste	%	Pacientes
FLUOROURACILO	7370	12,94%	71.314 €	0,24%	905
PACLITAXEL	6683	11,74%	95.442 €	0,31%	852
BEVACIZUMAB	3585	6,30%	7.058.966 €	23,28%	431
GEMCITABINA	3580	6,29%	74.998 €	0,25%	462
OXALIPLATINO	3533	6,21%	82.815 €	0,27%	608
TRASTUZUMAB	3213	5,64%	4.830.110 €	15,93%	329
IRINOTECAN	2550	4,48%	58.751 €	0,19%	348
CICLOFOSFAMIDA	2510	4,41%	24.828 €	0,08%	644
CARBOPLATINO	2488	4,37%	50.103 €	0,17%	579
PACLITAXEL ALBÚMINA	2138	3,76%	1.082.304 €	3,57%	244
DOXORUBICINA	2116	3,72%	25.543 €	0,08%	556
CISPLATINO	2082	3,66%	18.215 €	0,06%	518
ETOPOSIDO	1682	2,95%	5.922 €	0,02%	171
CETUXIMAB	1095	1,92%	1.645.896 €	5,43%	114
BCG	1029	1,81%	83.169 €	0,27%	175
RITUXIMAB	934	1,64%	1.607.875 €	5,30%	202
MITOMICINA	862	1,51%	43.729 €	0,14%	235
DOCETAXEL	817	1,43%	17.758 €	0,06%	233
NIVOLUMAB	790	1,39%	2.506.005 €	8,27%	84
PERTUZUMAB	771	1,35%	2.585.766 €	8,53%	113
PEMETREXED	695	1,22%	1.657.320 €	5,47%	192
PANITUMUMAB	613	1,08%	1.216.465 €	4,01%	87
BLEOMICINA	493	0,87%	16.550 €	0,05%	62
ERIBULINA	471	0,83%	412.040 €	1,36%	66
AFLIBERCEPT	430	0,76%	504.870 €	1,67%	73
RALTITREXED	415	0,73%	138.275 €	0,46%	107
VINCRISTINA	351	0,62%	1.284 €	0,00%	89
DOXORUBICINA LIPOSOMAL PEG	347	0,61%	350.666 €	1,16%	87
VINBLASTINA	345	0,61%	3.154 €	0,01%	42
DACARBAZINA	344	0,60%	7.648 €	0,03%	50
RAMUCIRUMAB	261	0,46%	734.962 €	2,42%	33
METOTREXATO	241	0,42%	2.340 €	0,01%	51
IFOSFAMIDA	240	0,42%	16.676 €	0,06%	24
VINORELBINA	209	0,37%	3.270 €	0,01%	38
DOXORUBICINA LIPOSOMAL	196	0,34%	180.694 €	0,60%	48

Resultados

PEMBROLIZUMAB	162	0,28%	1.010.097 €	3,33%	38
EPIRUBICINA	160	0,28%	3.480 €	0,01%	44
CITARABINA	145	0,25%	5.943 €	0,02%	26
TOPOTECAN	131	0,23%	3.370 €	0,01%	16
FLUDARABINA	129	0,23%	2.389 €	0,01%	11
BENDAMUSTINA	120	0,21%	41.008 €	0,14%	17
TRASTUZUMAB EMTANSINE	102	0,18%	409.035 €	1,35%	19
BORTEZOMIB	71	0,12%	69.113 €	0,23%	13
CABAZITAXEL	62	0,11%	248.973 €	0,82%	12
IPIILIMUMAB	57	0,10%	783.520 €	2,58%	19
IRINOTECAN LIPOSOMAL	51	0,09%	89.943 €	0,30%	9
ESTREPTOZOCINA	44	0,08%	27.296 €	0,09%	3
PENTOSTATINA	38	0,07%	28.365 €	0,09%	5
TRABECTEDINA	34	0,06%	150.901 €	0,50%	12
VINFLUNINA	30	0,05%	46.492 €	0,15%	11
TEMSIROLIMUS	25	0,04%	21.875 €	0,07%	1
ATEZOLIZUMAB	17	0,03%	76.309 €	0,25%	6
IDARUBICINA	15	0,03%	1.484 €	0,00%	5
FOTEMUSTINA	14	0,02%	6.423 €	0,02%	3
AZACITIDINA	12	0,02%	8.496 €	0,03%	1
MITOXANTRONA	10	0,02%	655 €	0,00%	4
OBINUTUZUMAB	9	0,02%	35.730 €	0,12%	1
OLARATUMAB	8	0,01%	30.948 €	0,10%	4
VINDESINA	5	0,01%	274 €	0,00%	4
ACTINOMICINA	2	0,00%	697 €	0,00%	2
CARMUSTINA	2	0,00%	685 €	0,00%	2

Tabla 17. Principios activos ordenados de mayor a menor en función del número de preparaciones quimioterápicas con el coste y el número de pacientes que recibieron ese fármaco.

- Por clase farmacológica

Analizando el gasto por clase farmacológica, se observa un peso muy importante en la terapia dirigida, que con un 19,4% de las preparaciones y un 12,6% de los pacientes supone el 68,2% del coste total. En contraposición tenemos a los citotóxicos convencionales que siendo los más prescritos en cuanto a preparaciones de quimioterapia (78,8%) y los más pautados a los pacientes, con un 85,7%, ha supuesto un coste del 17,4%.

Resultados

La inmunoterapia, siendo una clase emergente a partir de 2014 en la práctica asistencial, ya supone el 14,4% del coste con solo el 1,8% de las preparaciones.

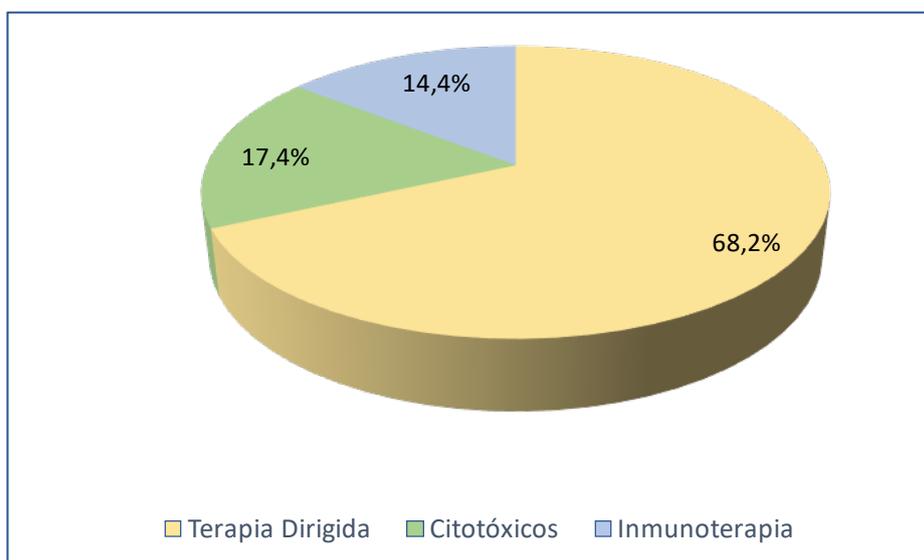


Figura 29. Porcentaje de gasto por clase farmacológica.

En la tabla 18 se detalla el mismo análisis del estudio del gasto oncológico por clase terapéutica con los pacientes y las preparaciones de quimioterapia y en las tablas 20, 21 y 22 se muestra el mismo análisis, pero por cada año del estudio.

Clase farmacológica	Gasto		Pacientes		Preparaciones	
	Gasto	%	Nº	%	Nº	%
Citotóxicos	5.282.668 €	17,4%	5998	85,7%	44.887	78,8%
Inmunoterapia	4.375.931 €	14,4%	118	1,7%	1.026	1,8%
Terapia Dirigida	20.660.622 €	68,2%	880	12,6%	11.021	19,4%
Total	30.319.221 €					

Tabla 18 Gasto (en euros) y número de pacientes y preparaciones en el periodo del estudio 2013-2018.

Clase farmacológica	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Citotóxicos	821.436 €	903.064 €	969.160 €	939.854 €	734.428 €	914.727 €
Inmunoterapia	205.627 €	44.030 €	203.939 €	704.202 €	1.338.545 €	1.879.589 €

Resultados

Terapia Dirigida	2.286.151 €	3.103.536 €	3.109.538 €	3.424.154 €	4.061.367 €	4.675.876 €
Total	3.313.213 €	4.050.630 €	4.282.637 €	5.068.209 €	6.134.340 €	7.470.192 €

Tabla 19. Gasto (en euros) por clase farmacológica y año.

Clase farmacológica	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Citotóxicos	1205	1238	1194	1265	1273	1412	7587
Inmunoterapia	4	2	7	29	48	57	147
Terapia dirigida	180	216	211	243	261	295	1406
Total	1389	1456	1412	1537	1582	1764	9140

Tabla 20: Pacientes tratados por clase farmacológica.

Clase farmacológica	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total
Citotóxicos	6863	7482	7073	7725	7583	8161	44887
Inmunoterapia	12	6	18	167	344	479	1026
Terapia dirigida	1415	1794	1729	1857	1941	2285	11021
Total	8290	9282	8820	9749	9868	10925	56934

Tabla 21. Preparaciones por año y clase farmacológica.

A nivel global del estudio, la inmunoterapia (IT) representa el 1,8% de las preparaciones y un 14,42% del coste, pero si lo observamos segmentándolo en dos periodos de tres años cada uno (periodo 1º (2013-2015) y periodo 2º (2016-2018)), se constata de forma muy notable que se ha incrementado el número de pacientes 19 veces más en el segundo periodo y que el coste de la IT se ha multiplicado por 8,6.

Inmunoterapia	Periodo 1º (2013-2015)	Periodo 2º(2016-2018)
Pacientes	7	134
Preparaciones	36	990
Coste	453.556 €	3.922.236 €

Tabla 22. Pacientes, preparaciones y coste asociado de la inmunoterapia en dos periodos del estudio.

Analizando el detalle por principio activo dentro de la inmunoterapia, se observa como anualmente ha ido incrementando el gasto en la IT y

Resultados

relacionado con el orden en que los fármacos se introducían en el mercado y en la práctica clínica asistencial.

Principio activo	2013 (€)	2014 (€)	2015 (€)	2016 (€)	2017 (€)	2018 (€)	Total (€)
Nivolumab				383.040,00	1.010.325,00	1.112.640,00	2.506.005,00
Pembrolizumab			22.315,44	123.027,00	196.130,00	668.625,00	1.010.097,44
Ipilimumab	205.626,5	44.030,00	181.623,62	198.134,96	132.089,96	22.014,96	783.520,00
Atezolizumab						76.308,75	76.308,75

Tabla 23. Evolución en años relativo al gasto en IT (en euros) por principio activo.

En la clase de la terapia dirigida, nos encontramos con 11 principios activos diferentes, destacando principalmente por orden de impacto económico, las terapias anti HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina), antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept) y los anti-EGFR (cetuximab, panitumumab). En la tabla 24, se muestran los principios activos con el coste que ha representado cada uno de ellos por año y ordenados por orden decreciente, incluyendo el total del gasto que han supuesto durante la realización del estudio.

Principio activo	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total (€)
Bevacizumab	1.009.619,71 €	1.241.515,19 €	894.427,73 €	1.069.975,15 €	1.294.695,53 €	1.548.733,17 €	7.058.966,48
Trastuzumab	500.480,28 €	725.964,84 €	826.180,20 €	821.955,00 €	891.075,04 €	1.064.454,29 €	4.830.109,65
Pertuzumab	37.320,00 €	138.954,00 €	390.483,00 €	505.509,00 €	566.049,00 €	947.451,00 €	2.585.766,00
Cetuximab	382.292,40 €	362.677,80 €	282.296,40 €	232.875,30 €	170.185,50 €	215.568,30 €	1.645.895,70
Rituximab	226.547,02 €	273.594,99 €	306.155,25 €	251.124,31 €	298.268,13 €	252.185,37 €	1.607.875,07
Panitumumab	129.891,55 €	304.379,45 €	249.230,45 €	215.188,56 €	176.095,85 €	141.678,84 €	1.216.464,70
Ramucirumab				124.812,00 €	394.413,50 €	215.736,50 €	734.962,00
Aflibercept		56.450,00 €	101.750,00 €	151.839,20 €	113.432,00 €	81.398,40 €	504.869,60
Trastuzumab Emtansine			59.015,00 €	50.875,00 €	109.890,00 €	189.255,00 €	409.035,00
Obinutuzumab					35.730,00 €		35.730,00
Olaratumab					11.532,68 €	19.415,39 €	30.948,07
Total	2.286.151 €	3.103.536 €	3.109.538 €	3.424.154 €	4.061.367 €	4.675.876 €	20.660.622 €

Tabla 24. Listado de principios activos en la clase de terapia dirigida y coste asociado (en euros) por año.

En el primer trimestre del año 2016, aparecen las primeras preparaciones de Trastuzumab SC y rituximab SC en vez de las presentaciones endovenosas.

Resultados

A continuación, se muestra en las dos figuras (30 y 31) la evolución de ambos fármacos, en azul representada la formulación endovenosa y en naranja la subcutánea.



Figura 30. Evolución de Trastuzumab SC desde 2013 a 2018.

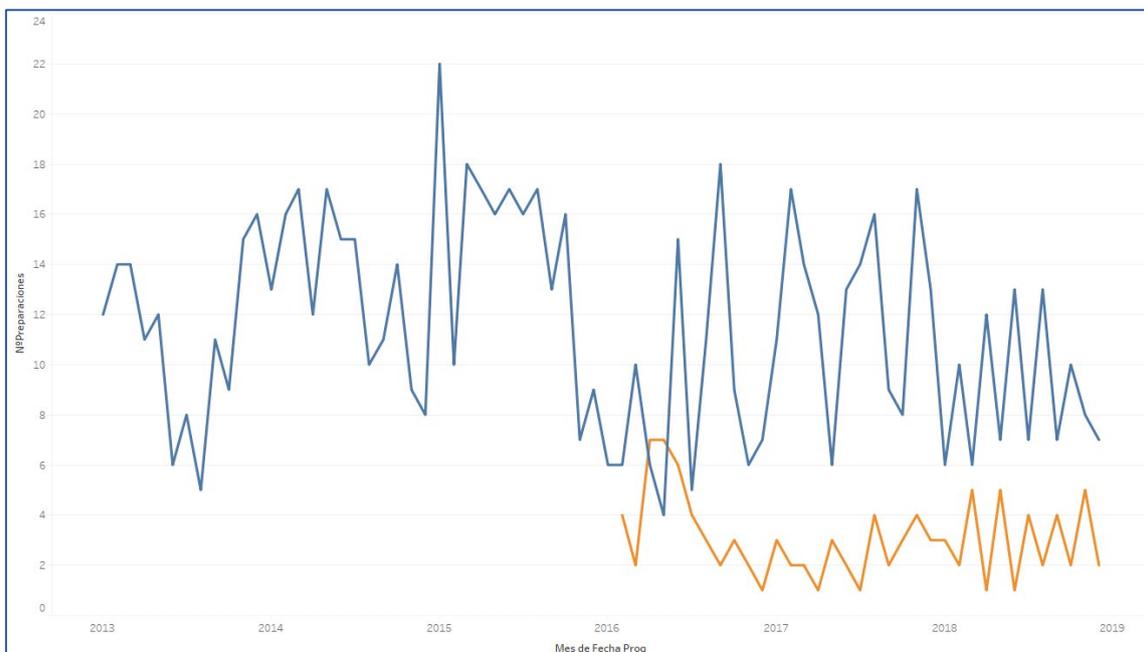


Figura 31. Evolución de Rituximab SC desde 2013 a 2018.

Resultados

Respecto al grupo de los citotóxicos convencionales, los más prescritos con diferencia, con un 85,7% de los pacientes, representan el 17,4% del gasto oncológico. Están encabezados por pemetrexed seguido de paclitaxel albúmina y eribulina con un 31,37%, un 20,48% y un 7,79% respectivamente.

Principio activo	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Total (€)
Pemetrexed	358.800,00 €	367.200,00 €	362.160,00 €	223.050,00 €	195.000,00 €	151.110,00 €	1.657.320,00
Paclitaxel albúmina	106.560,00 €	178.320,00 €	144.240,00 €	218.640,00 €	177.840,00 €	256.703,86 €	1.082.303,86
Eribulina	73.080,00 €	88.720,00 €	89.920,00 €	69.120,00 €	51.840,00 €	39.360,00 €	412.040,00
Doxorubicina liposomal PEG	33.657,26 €	37.725,72 €	60.363,84 €	60.311,01 €	76.305,09 €	82.302,87 €	350.665,79
Cabazitaxel			32.800,00 €	143.500,00 €	4.100,00 €	68.572,50 €	248.972,50
Doxorubicina liposomal	31.108,35 €	29.858,49 €	44.383,68 €	23.116,50 €	38.818,92 €	13.407,57 €	180.693,51
Trabectedina	34.419,30 €	30.818,00 €		46.088,00 €	6.108,00 €	33.468,00 €	150.901,30
Raltitrexed	31.956,60 €	25.989,60 €	27.050,40 €	11.271,00 €	11.668,80 €	30.338,88 €	138.275,28
Paclitaxel	14.646,95 €	16.059,75 €	12.779,90 €	15.959,80 €	17.429,60 €	18.566,15 €	95.442,15
Irinotecan liposomal						89.942,86 €	89.942,86
BCG	7.780,23 €	7.955,06 €	19.181,65 €	10.547,72 €	16.967,23 €	20.737,08 €	83.168,97
Oxaliplatino	6.400,70 €	6.207,40 €	59.226,29 €	5.769,00 €	778,35 €	4.433,22 €	82.814,96
Gemcitabina	8.749,70 €	8.343,84 €	10.674,34 €	10.777,50 €	17.889,15 €	18.563,20 €	74.997,73
Fluorouracilo	16.350,50 €	10.762,98 €	8.748,34 €	11.114,69 €	10.229,12 €	14.108,16 €	71.313,79
Bortezomib	6.720,84 €	14.561,82 €	8.961,12 €	15.900,84 €	15.017,46 €	7.950,42 €	69.112,50
Irinotecan	13.369,60 €	12.695,78 €	9.117,12 €	7.543,20 €	8.756,95 €	7.268,50 €	58.751,15
Carboplatino	8.496,20 €	7.831,40 €	7.910,80 €	8.992,70 €	7.443,80 €	9.428,30 €	50.103,20
Vinflunina	6.616,00 €	8.426,00 €	3.145,00 €	13.995,25 €	14.309,75 €		46.492,00
Mitomicina	4.584,30 €	10.438,25 €	7.697,34 €	4.960,73 €	6.576,24 €	9.472,18 €	43.729,04
Bendamustina	9.857,16 €	8.761,92 €	12.485,56 €	3.285,60 €	4.122,24 €	2.496,00 €	41.008,48
Pentostatina			15.675,45 €	8.210,95 €		4.478,70 €	28.365,10
Estreptozocina	18.610,80 €		8.685,04 €				27.295,84
Doxorubicina	4.146,16 €	5.033,88 €	3.224,71 €	4.103,20 €	4.393,00 €	4.641,80 €	25.542,75
Ciclofosfamida	3.030,48 €	3.584,16 €	3.763,06 €	4.700,54 €	4.750,68 €	4.999,02 €	24.827,94
Temsirolimus					21.875,00 €		21.875,00
Cisplatino	3.343,30 €	3.578,25 €	3.096,60 €	3.260,20 €	2.913,80 €	2.022,60 €	18.214,75
Docetaxel	3.149,98 €	3.500,24 €	3.296,75 €	1.849,80 €	2.756,45 €	3.204,60 €	17.757,82
Ifosfamida	1.879,68 €	2.604,14 €	2.203,85 €	2.279,68 €	5.074,10 €	2.634,66 €	16.676,11
Bleomicina	2.655,18 €	3.812,62 €	1.728,00 €	3.546,00 €	2.916,00 €	1.891,80 €	16.549,60
Azacitidina						8.496,00 €	8.496,00
Dacarbazina	1.274,24 €	1.317,68 €	373,26 €	1.908,90 €	1.636,20 €	1.138,08 €	7.648,36
Fotemustina	2.293,75 €	458,75 €			3.670,00 €		6.422,50
Citarabina	213,08 €	1.097,94 €	835,08 €	2.860,30 €	613,70 €	323,33 €	5.943,43
Etoposido	1.700,00 €	1.928,20 €	2.006,20 €	0,00 €	5,82 €	281,73 €	5.921,95
Epirubicina	916,07 €	786,20 €	415,35 €	871,20 €	196,60 €	295,00 €	3.480,42
Topotecan	1.543,80 €	763,80 €	458,28 €		292,38 €	312,00 €	3.370,26
Vinorelbina	1.237,50 €	421,66 €	677,76 €	225,92 €	169,44 €	537,97 €	3.270,25

Resultados

Vinblastina	776,00 €	784,00 €	96,00 €	496,00 €	632,00 €	370,42 €	3.154,42
Fludarabina	489,00 €	774,00 €	630,00 €	283,20 €	212,40 €		2.388,60
Metotrexato	149,60 €	923,52 €	431,04 €	309,50 €	411,06 €	114,80 €	2.339,52
Idarubicina			327,18 €	785,28 €	371,10 €		1.483,56
Vincristina	218,10 €	280,80 €	216,40 €	166,60 €	169,40 €	232,65 €	1.283,95
Actinomicina			174,50 €			522,00 €	696,50
Carmustina		685,42 €					685,42
Mitoxantrona	655,31 €						655,31
Vindesina		52,79 €		52,79 €	168,45 €		274,03
	821.435,72 €	903.064,06 €	969.159,89 €	939.853,60 €	734.428,28 €	914.726,91 €	5.282.668,46 €

Tabla 25. Listado de principios activos en la clase de citotóxicos y coste asociado (en euros) por año.

6.3 Análisis de las localizaciones tumorales y los diagnósticos hematológicos e impacto económico

Se han estudiado 25 localizaciones tumorales diferentes que representan el 92% de los pacientes atendidos. El 8% restante se trata de pacientes con 23 procesos hematológicos distintos.

Los pacientes oncológicos suman 2.303 y los hematológicos 197. Hubo cinco pacientes durante los años del estudio que desarrollaron ambos episodios de oncología y hematología en momentos diferentes. Concretamente, dos de ellas cursaron con un proceso hematológico y, posteriormente, derivaron en otro oncológico y en tres casos fue a la inversa.

El total de sesiones realizadas en hospital de día fueron 33.215, de las cuales 31.377 se trataron de pacientes oncológicos (94,5%) y 1838 (5,5%) de pacientes hematológicos y, respecto a las preparaciones, el 92,6% fueron oncológicas y el 7,4% hematológicas.

Se muestra la información detallada en la tabla 26 por localización tumoral, ordenado por mayor número de pacientes atendidos junto con las sesiones y las preparaciones administradas.

Resultados

Localización Tumoral	Número Sesiones	Número Preparaciones	Pacientes
Mama	10.749	15.449	620
Colon y Recto	7.309	14.823	445
Pulmón No Microcítico	2.559	3.614	259
Vejiga Urinaria	1.987	2.214	223
Páncreas	2.602	4.294	151
Ovario	2.244	3.543	146
Cabeza y Cuello	632	904	85
Gástrico	1.237	2.181	83
Pulmón Microcítico	737	1.027	52
Germinal Testicular	575	995	48
Próstata	316	351	28
Cérvix	261	372	27
Melanoma	143	150	25
Esófago	449	718	24
Sarcoma de Partes Blandas	229	346	21
Vesícula	298	476	21
Vías Biliares	321	520	20
Riñón	237	291	19
Mesotelioma	114	184	12
Cerebral y SNC	86	86	11
Pene	35	50	5
Primario Desconocido	51	70	3
Ureter	24	30	3
Tiroide	8	12	1
Vulva	12	12	1

Tabla 26. Sesiones y preparaciones administradas por localización tumoral.

Resultados

En la tabla 27 se reflejan las neoplasias hematológicas tratadas:

Neoplasia Hematológica	Número Sesiones	Número Preparaciones	Pacientes
Linfoma Folicular	447	857	44
Linfoma difuso células grandes B	318	886	38
Linfoma de Hodgkin Clásico	342	1.250	34
Leucemia Linfática Crónica	196	416	18
Mieloma múltiple	102	102	11
Anemia Hemolítica	63	83	8
Linfoma de la zona marginal nodal	46	57	6
Leucemia Mieloide Aguda	62	77	5
Linfoma Anaplásico de células grandes	24	79	4
Linfoma de Burkitt	51	118	4
Linfoma de Células del Manto	64	107	4
Linfoma esplénico	10	10	3
Linfoma No Hodgkin clásico	12	12	3
Tricoleucemia	33	40	3
Leucemia/Linfoma T del adulto	7	7	2
Linfoma difuso de células B rico en células T	11	29	2
Linfoma Linfoplasmocitoide	8	10	2
Macroglobulinemia de Waldenstrom	10	11	2
Leucemia aguda linfoblástica	1	1	1
Leucemia/Linfoma Linfoblástico T	8	8	1
Linfoma de células T asociado a enteropatía	12	18	1
Linfoma de células T periférico, inespecífico	8	32	1
Linfoma Linfocítico de células pequeñas	3	12	1

Tabla 27. Sesiones y preparaciones administradas en neoplasias hematológicas.

Si realizamos el análisis en función de los diagnósticos que mayor impacto económico tienen, se observa que, relacionado con la actividad atendida, mama, colon-recto y pulmón, serían las más representativas con un coste ajustado entre los tres superior a los 20 millones de euros y un coste medio por paciente de 16.195 euros. El coste ajustado total de todas las localizaciones tumorales sumaría más de 26 millones de euros.

Resultados

Localización Tumoral	Coste Ajustado	Coste No Ajustado	Coste/paciente
Mama	10.118.983,66 €	10.988.910,35 €	17.724,05 €
Colon y Recto	5.872.364,84 €	6.237.554,40 €	14.016,98 €
Cáncer de Pulmón No Microcítico	4.070.424,58 €	4.363.129,82 €	16.846,06 €
Ovario	1.758.880,45 €	1.849.461,40 €	12.667,54 €
Melanoma	933.032,05 €	1.010.589,70 €	40.423,59 €
Gástrico	770.863,00 €	816.789,91 €	9.840,84 €
Páncreas	626.578,93 €	777.284,02 €	5.147,58 €
Cabeza y Cuello	450.112,99 €	486.033,40 €	5.718,04 €
Esófago	293.211,17 €	306.308,30 €	12.762,85 €
Próstata	186.025,75 €	242.428,14 €	8.658,15 €
Vejiga Urinaria	213.229,44 €	217.243,19 €	974,18 €
Mesotelioma	199.735,30 €	212.021,60 €	17.668,47 €
Cérvix	202.826,98 €	209.536,39 €	7.760,61 €
Cerebral y SNC	206.897,47 €	208.554,36 €	18.959,49 €
Riñón	157.361,28 €	173.844,12 €	9.149,69 €
Primario Desconocido	107.441,28 €	144.829,56 €	48.276,52 €
Sarcoma de Partes Blandas	120.018,08 €	125.387,53 €	5.970,83 €
Pulmón Microcítico	44.557,01 €	47.462,00 €	912,73 €
Vesícula biliar	31.473,51 €	32.640,29 €	1.554,30 €
Germinal Testicular	15.664,46 €	16.623,31 €	346,32 €
Vías Biliares	9.998,10 €	10.565,12 €	528,26 €
Pene	894,42 €	937,60 €	187,52 €
Vulva	723,00 €	723,00 €	723,00 €
Uréter	691,03 €	708,88 €	236,29 €
Tiroide	153,98 €	161,50 €	161,50 €
TOTAL	26.392.142,76 €	28.479.727,90 €	

Tabla 28. Costes (ajustado, no ajustado y por paciente) por localización tumoral.

Y, en hematología, son el linfoma folicular, el linfoma difuso de células grandes B y la leucemia linfática crónica, aquellas que suponen un mayor coste, las 2 primeras relacionadas también con la actividad atendida. El coste ajustado total de estas tres primeras fue superior a 1,23 millones de euros y el coste medio por paciente en estos casos de 12.409 euros.

Resultados

Neoplasia Hematológica	Coste Ajustado	Coste No Ajustado	Coste/paciente
Linfoma Folicular	705.738,73 €	724.264,20 €	16.460,55 €
Linfoma difuso de células grandes B	333.139,96 €	342.976,39 €	9.025,69 €
Leucemia Linfática Crónica	194.949,62 €	211.383,51 €	11.743,53 €
Linfoma de Hodgkin Clásico	117.624,31 €	125.130,00 €	3.680,29 €
Linfoma de la zona marginal nodal	67.830,44 €	71.033,00 €	11.838,83 €
Anemia Hemolítica	55.808,75 €	67.901,97 €	8.487,75 €
Mieloma múltiple	32.964,89 €	51.680,86 €	4.698,26 €
Linfoma de Células del Manto	40.614,95 €	43.917,48 €	10.979,37 €
Linfoma Anaplásico de células grandes	30.487,10 €	31.487,64 €	7.871,91 €
Tricoleucemia	25.583,68 €	30.845,86 €	10.281,95 €
Linfoma de Burkitt	22.219,89 €	22.796,96 €	5.699,24 €
Linfoma No Hodgkin clásico	20.260,73 €	20.845,04 €	6.948,35 €
Macroglobulinemia de Waldenstrom	17.996,60 €	18.800,06 €	9.400,03 €
Linfoma esplénico	15.380,84 €	15.380,84 €	5.126,95 €
Linfoma de células T asociado a enteropatía	14.616,82 €	15.306,82 €	15.306,82 €
Leucemia/Linfoma T del adulto	12.398,72 €	12.917,13 €	6.458,57 €
Linfoma Linfoplasmocitoide	10.338,46 €	10.829,29 €	5.414,65 €
Linfoma difuso de células B rico en células T	8.940,99 €	8.940,99 €	4.470,50 €
Linfoma Linfocítico de células pequeñas	5.238,60 €	5.344,92 €	5.344,92 €
Leucemia Mieloide Aguda	4.278,99 €	4.680,93 €	936,19 €
Leucemia/Linfoma Linfoblástico T	2.473,47 €	2.488,12 €	2.488,12 €
Linfoma de células T periférico, inespecífico	361,14 €	540,32 €	540,32 €
Leucemia aguda linfoblástica	0,41 €	1,70 €	1,70 €
	1.739.248,08 €	1.839.494,03 €	

Tabla 29. Costes (ajustado, no ajustado y por paciente) por tipo de neoplasia hematológica.

Adicionalmente, el mayor coste por paciente corresponde a la localización tumoral de primario desconocido, seguido del melanoma y cerebral y SNC siendo, en sentido opuesto, tiroides el que supone un menor coste.

Resultados

Localización Tumoral	Coste/paciente	Coste Ajustado	Coste No Ajustado
Primario Desconocido	48.276,52 €	107.441,28 €	144.829,56 €
Melanoma	40.423,59 €	933.032,05 €	1.010.589,70 €
Cerebral y SNC	18.959,49 €	206.897,47 €	208.554,36 €
Mama	17.724,05 €	10.118.983,66 €	10.988.910,35 €
Mesotelioma	17.668,47 €	199.735,30 €	212.021,60 €
Pulmón No Microcítico	16.846,06 €	4.070.424,58 €	4.363.129,82 €
Linfoma Folicular	16.460,55 €	705.738,73 €	724.264,20 €
Linfoma de células T asociado a enteropatía	15.306,82 €	14.616,82 €	15.306,82 €
Colon y Recto	14.016,98 €	5.872.364,84 €	6.237.554,40 €
Esófago	12.762,85 €	293.211,17 €	306.308,30 €
Ovario	12.667,54 €	1.758.880,45 €	1.849.461,40 €
Linfoma de la zona marginal nodal	11.838,83 €	67.830,44 €	71.033,00 €
Leucemia Linfática Crónica	11.743,53 €	194.949,62 €	211.383,51 €
Linfoma de Células del Manto	10.979,37 €	40.614,95 €	43.917,48 €
Tricoleucemia	10.281,95 €	25.583,68 €	30.845,86 €
Gástrico	9.840,84 €	770.863,00 €	816.789,91 €
Macroglobulinemia de Waldenstrom	9.400,03 €	17.996,60 €	18.800,06 €
Riñón	9.149,69 €	157.361,28 €	173.844,12 €
Linfoma difuso de células grandes B	9.025,69 €	333.139,96 €	342.976,39 €
próstata	8.658,15 €	186.025,75 €	242.428,14 €
Anemia Hemolítica	8.487,75 €	55.808,75 €	67.901,97 €
Linfoma Anaplásico de células grandes	7.871,91 €	30.487,10 €	31.487,64 €
Cérvix	7.760,61 €	202.826,98 €	209.536,39 €
Linfoma No Hodgkin clásico	6.948,35 €	20.260,73 €	20.845,04 €
Leucemia/Linfoma T del adulto	6.458,57 €	12.398,72 €	12.917,13 €
Sarcoma de Partes Blandas	5.970,83 €	120.018,08 €	125.387,53 €
Cabeza y Cuello	5.718,04 €	450.112,99 €	486.033,40 €
Linfoma de Burkitt	5.699,24 €	22.219,89 €	22.796,96 €
Linfoma Linfoplasmocitoide	5.414,65 €	10.338,46 €	10.829,29 €
Linfoma Linfocítico de células pequeñas	5.344,92 €	5.238,60 €	5.344,92 €
Páncreas	5.147,58 €	626.578,93 €	777.284,02 €
Linfoma esplénico	5.126,95 €	15.380,84 €	15.380,84 €
Mieloma múltiple	4.698,26 €	32.964,89 €	51.680,86 €
Linfoma difuso de células B rico en células T	4.470,50 €	8.940,99 €	8.940,99 €
Linfoma de Hodgkin Clásico	3.680,29 €	117.624,31 €	125.130,00 €
Leucemia/Linfoma Linfoblástico T	2.488,12 €	2.473,47 €	2.488,12 €
Vesícula biliar	1.554,30 €	31.473,51 €	32.640,29 €
Vejiga Urinaria	974,18 €	213.229,44 €	217.243,19 €
Leucemia Mieloide Aguda	936,19 €	4.278,99 €	4.680,93 €
Pulmón Microcítico	912,73 €	44.557,01 €	47.462,00 €
Vulva	723,00 €	723,00 €	723,00 €
Linfoma de células T periférico, inespecífico	540,32 €	361,14 €	540,32 €
Vías Biliares	528,26 €	9.998,10 €	10.565,12 €
Germinal Testicular	346,32 €	15.664,46 €	16.623,31 €
Uréter	236,29 €	691,03 €	708,88 €

Resultados

Pene	187,52 €	894,42 €	937,60 €
Tiroide	161,50 €	153,98 €	161,50 €
Leucemia aguda linfoblástica	1,70 €	0,41 €	1,70 €

Tabla 30. Análisis por coste por paciente por localización tumoral.

6.4. Dose rounding / redondeo de la dosis

6.4.1. Dose rounding en cáncer de mama

Para este estudio se utilizan todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018, ambos inclusive, y los datos aportados de la preparación de quimioterapias.

Se excluyen del análisis las preparaciones de medicamentos que pertenecen a ensayos clínicos, o presentaciones orales o subcutáneas.

En la tabla siguiente se muestra las características de los pacientes de mama.

Se han tratado un total de 620 pacientes con una edad media de 51 años (± 11 años) que han supuesto 15.449 preparaciones, lo que suponen 25 preparaciones por paciente y con un coste no ajustado de 10.988.910 euros.

Número sesiones	Preparaciones	Pacientes	Edad media	Coste Ajustado	Coste No Ajustado	Coste/paciente
10.749	15.449	620	51	10.118.983,66 €	10.988.910,35 €	17.724,05 €

Tabla 31. Características de los pacientes de mama.

En la tabla 32 se muestran todas las presentaciones comerciales utilizadas para el tratamiento del cáncer de mama y el número de preparaciones elaboradas detallado por cada año del estudio.

Resultados

Medicamento	Número de preparaciones						
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
ABRAXANE 100 MG POLVO PARA SUSPENSION	85	149	72	190	108	228	
AVASTIN 25 MG/ML VIAL 4 ML	68	165	95	102	149	130	
AVASTIN 25 MG/ML VIAL 16 ML	84	193	103	129	197	160	
CAELYX 20 MG 1 VIAL 10 ML LIPOS	5	16	6		6	18	
CARBOPLATINO 50 MG SOL INY 5 ML	18	23	34	56	66	74	
CARBOPLATINO 150 MG SOL INY 15 ML	31	36	48	116	94	229	
CARBOPLATINO 450 MG SOL INY 45 ML	2	13	17	5	1	7	
CISPLATINO 10 MG SOL INY 10 ML	2		9	12		8	
CISPLATINO 50 MG SOL INY 50 ML	5	1				8	
DOCETAXEL 20 MG VIAL 1 ML	18	20	44	41	44	50	
DOCETAXEL 80 MG VIAL 4 ML	18	22	49	41	44	52	
DOXORUBICINA 10 MG VIAL SOL 5 ML	86	86	114	110	143	190	
DOXORUBICINA 50 MG VIAL 25 ML SOL	168	190	182	245	267	312	
EPIRUBICINA 10 MG VIAL 5 ML	20	16	5	11		8	
EPIRUBICINA 50 MG VIAL SOL 25 ML	29	26	9	15		9	
FLURO URACIL 250 MG VIAL 5 ML	29	19	18	39	34	7	
GEMCITABINA 1 G VIAL	34	17	32	17	8	3	
GEMCITABINA 200MG VIAL 200 MG 1 VIAL	28	16	23	5	7	2	
GENOXAL 1 G VIAL POLVO SOL INYECT	250	239	227	353	337	372	
GENOXAL 200 MG VIAL	58	59	110	77	98	138	
HALAVEN 0.44 MG/ML 2 ML	69	97	112	84	66	43	
HERCEPTIN 150 MG VIAL	389	476	514	421	312	423	
METOTREXATO 50 MG VIAL 2 ML	19	12	7	39	34	3	
MYOCET 50 MG 2 VIALES	33	29	42	29	50	13	
NAVELBINE 10 MG VIAL 1 ML	45	19	43	10	9	23	
PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 16.7 ML	541	712	579	599	856	1.000	
PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 30 MG 5 ML	555	671	570	576	832	995	
PERTUZUMAB 30MG/ML VIAL 14 ML	9	40	116	154	167	285	
TAXOTERE 20 MG VIAL 1 ML	7						
TAXOTERE 80 MG VIAL 4 ML	7						
TRASTUZUMAB EMTANSINE 100 MG VIAL 5 ML	11	6	14	10	21	36	
TRASTUZUMAB SC 600 MG VIAL SC 5ML				77	206	196	
MISCELÁNEO	9		6	3	16	18	
TOTAL GENERAL	1.904	2.350	2.248	2.600	2.868	3.479	15.449

Tabla 32. Número de preparaciones realizadas en el periodo de estudio (2013-2018) de las distintas preparaciones comerciales para el tratamiento de cáncer de mama.

Resultados

Se ha aplicado el redondeo a 3.110 preparaciones (20,13%) por lo que a 12.339 preparaciones (79,87%) no se ha realizado ningún ajuste de dosis.

Se muestra la tendencia temporal de preparaciones redondeadas con o sin *dose rounding*.

Se observa en la figura siguiente como el número de preparaciones no redondeadas aumenta a lo largo del estudio. En cambio, el número de preparaciones que se redondean se mantiene constante, en general, a lo largo del tiempo.

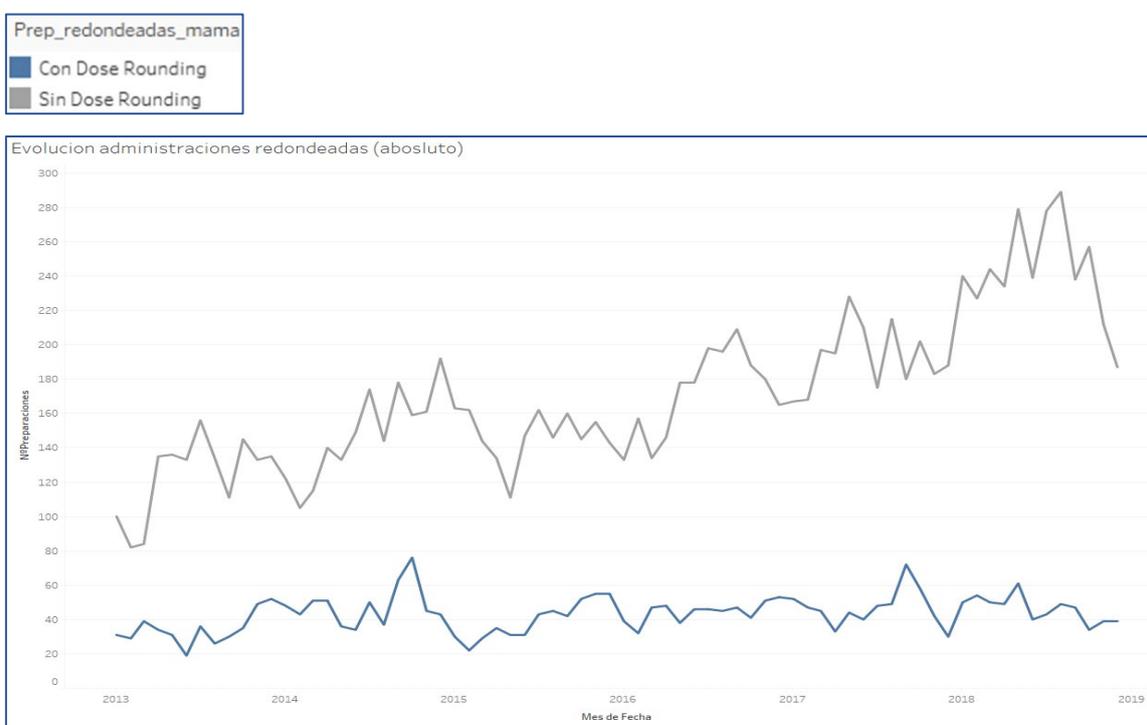


Figura 32. Evolución temporal de los valores absolutos de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer mama.

A continuación, se puede ver la evaluación relativa (respecto del total de preparaciones) de preparaciones redondeadas con y sin *dose rounding*. Por el contrario, en este caso sí se da una disminución general del porcentaje de preparaciones, las cuales se redondea la dosis respecto el

Resultados

total de preparaciones. Es decir, cada vez se redondean menos preparaciones respecto al total. Así pues, en octubre de 2018 se efectuó el proceso en el 12% de las preparaciones cuando en 2013 se redondeaba a máximos de 30%.

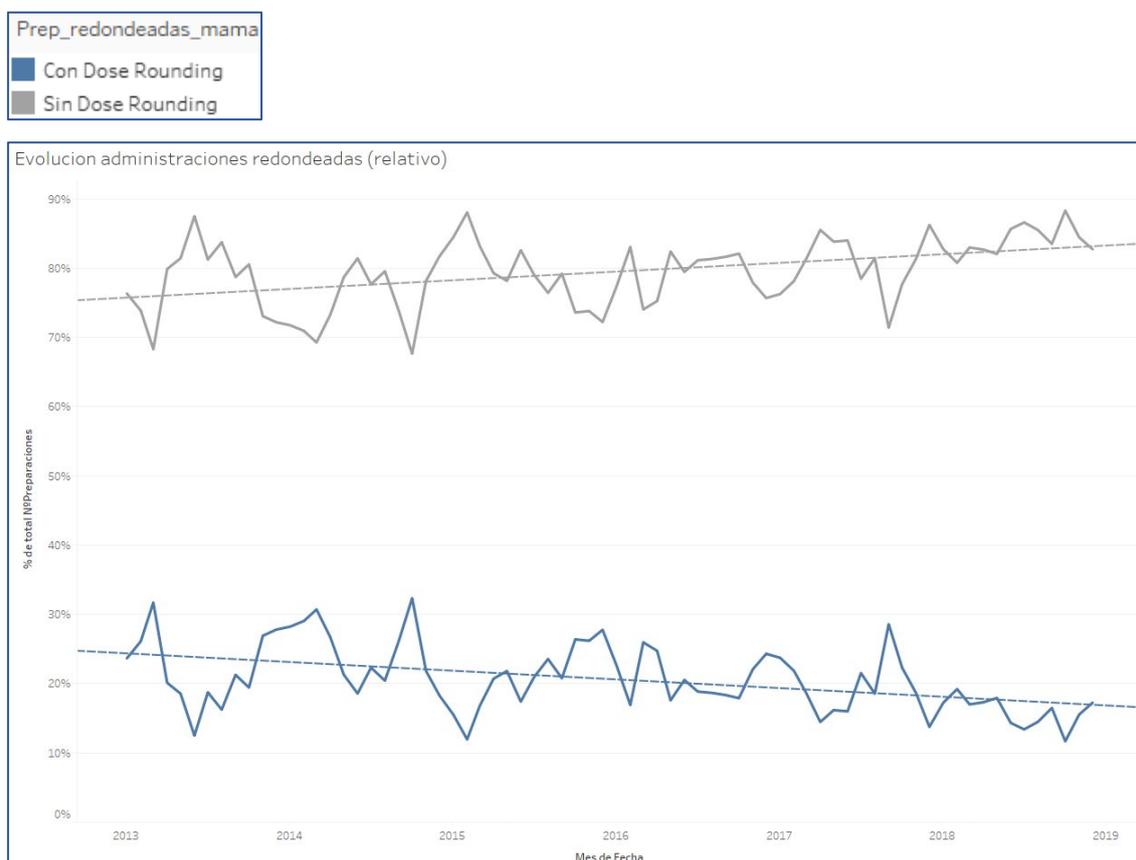


Figura 33. Evolución temporal de los valores relativos (respecto del total de preparaciones) de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer de mama.

Analizando la distribución del redondeo por tramos, se observa:

Tramos de DR	N. admin	% N. admin
0 - 1 %	475	15,27%
1 - 2 %	625	20,10%
2 - 3 %	870	27,97%
3 - 4 %	618	19,88%
4 - 5 %	522	16,78%

Tabla 33. Análisis de la distribución del redondeo por tramos en mama.

Resultados

Y si vemos el porcentaje promedio de redondeo por principio activo (tabla 34) el menor corresponde a misceláneo (0,71%), seguido de la gemcitabina (1,80%) y, en sentido opuesto, el cisplatino (3,94%) es el que ocupa un porcentaje más elevado en cuanto a redondeo de dosis, seguido de cerca por el metotrexato (3,85%) y el fluorouracilo (3,40%).

Principio activo	Dose rounding (%)
Gemcitabina	1,80
Eribulina	2,22
Ciclofosfamida	2,43
Carboplatino	2,44
Paclitaxel	2,50
Epirubicina	2,52
Adriamicina	2,53
Trastuzumab	2,60
Paclitaxel albúmina	2,74
Docetaxel	3,00
Bevacizumab	3,10
Doxorubicina liposomal	3,13
Trastuzumab emtansine	3,13
Doxorubicina liposomal pegilada	3,21
Vinorelbina	3,28
Fluorouracilo	3,40
Metotrexato	3,85
Cisplatino	3,94
Misceláneo	0,71

Tabla 34. Porcentaje de redondeo por principio activo.

El *dose rounding* ha supuesto un ahorro del 2,9% (317.327,05 euros) sobre el coste total en el cáncer de mama (10.988.910,35 euros) en el periodo del estudio.

Esto sería un coste “indirecto” ya que es lo que nos ahorramos por dejar de abrir un vial.

Resultados

Presentación comercial	Principio activo	Número Envases Con DR	Número o Envase sin DR	Coste unitario (€)	Coste con DR (€)	Coste sin DR (€)
ABRAXANE 100 MG POLVO PARA SUSPENSION 100MG	Paclitaxel albúmina	286	423	240	68.640,00	101.520,00
AVASTIN 25 MG/ML VIAL 4 ML	Bevacizumab	472	717	341,71	161.287,12	245.006,07
CAELYX 20 MG VIAL 10 ML LIPOS	Doxorubicina liposomal pegilada	24	32	351,54	8.436,84	11.249,12
CARBOPLATINO 50 MG SOL INY 5 ML	Carboplatino	90	148	2,53	227,25	373,7
CISPLATINO 10 MG SOL INY 10 ML	Cisplatino	11	20	1,37	15,03	27,33
DOCETAXEL 20 MG VIAL 1 ML	Docetaxel	148	217	3,33	466,52	683,12
DOXORUBICINA 10 MG VIAL SOLU 5 ML	Adriamicina	878	1.178	2,1	1.839,61	2.468,18
EPIRUBICINA 10 MG 1 VIAL 5 ML	Epirubicina	121	155	2,77	335,45	429,71
FLUORO URACIL 250 MG 10 VIALES 5 ML	Fluorouracilo	128	161	1,24	159,03	200,03
GEMCITABINA 200MG VIAL 200 MG	Gemcitabina	57	96	2,72	155,14	261,29
GENOXAL 200 MG VIAL	Ciclofosfamida	134	196	2,31	309,89	453,27
HALAVEN 0.44 MG/ML 2 ML	Eribulina	21	32	320	6.720,00	10.240,00
HERCEPTIN 150 MG VIAL	Trastuzumab	592	829	589,98	349.267,06	489.091,88
METOTREXATO PHARMACIA 50 MG VIAL 2 ML	Metotrexato	3	6	1,7	5,1	10,2
MYOCET 50 MG VIAL	Doxorubicina liposomal	64	97	466,2	29.836,84	45.221,46
NAVELBINE 10 MG VIAL 1 ML	Vinorelbina	58	73	3,63	210,39	264,8
PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 30 MG 5 ML	Paclitaxel	1.018	1.867	3,67	3.732,07	6.844,57
TAXOTERE 20 MG VIAL 1 ML	Docetaxel	8	12	6,84	54,72	82,08
TRASTUZUMAB EMTANSINE 100 MG VIAL 5 ML	Trastuzumab emtansine	41	58	2.035,00	83.435,00	118.030,00
MISCELÁNEO	Misceláneo	1	2	3,3	3,3	6,6
					715.136,36	1.032.463,41
					Diferencia	317.327,05

Tabla 35. Coste estimado por principio activo en cáncer de mama.

Resultados

Para realizar este cálculo se han cogido las presentaciones más pequeñas de cada principio activo, ya que la premisa es que se redondea al tamaño del vial más cercano para evitar abrir otro. Por ejemplo, en una paciente que lleve 410 miligramos de bevacizumab, se administra 1 vial de 400 miligramos y se deja de abrir uno de 100 miligramos ya que esos 10 miligramos representan un 2,44% de la dosis y al ser inferior al 5% se prescinde de esa cantidad en la preparación.

Si, en cambio, se realizase el ajuste del redondeo por miligramos, en vez de tener en cuenta los viales que se dejan de utilizar, nos encontramos que en el caso del estudio, el ahorro es de 44.985,38 euros.

Si se aplicara hipotéticamente el redondeo del 5% a todas las preparaciones el resultado sería de 468.411,85 euros y si se aplicara el 10% el cálculo teórico sería de 936.822,82 euros (tabla 36).

Principio_activo (grupo)	Ahorro DR (€)	Ahorro_DR 5% (€)	Ahorro_DR10% (€)
Adriamicina	208,80	1.554,74	3.109,48
Bevacizumab	30.761,24	197.802,24	395.604,49
Carboplatino	31,46	572,77	1.145,53
Ciclofosfamida	111,46	1.132,19	2.264,37
Cisplatino	4,84	19,16	38,32
Docetaxel	44,38	476,54	953,08
Doxorubicina lipos	982,19	8.012,09	16.024,18
Doxorubicina lipos pegilada	284,89	2.473,07	4.946,15
Epirubicina	36,57	212,03	424,06
Eribulina	152,73	16.686,19	33.372,38
Fluorouracilo	5,39	36,89	73,79
Gemcitabina	17,87	176,80	353,60
Metotrexato	0,20	12,08	24,16
Paclitaxel	322,61	5.714,74	11.429,48
Paclitaxel albúmina	1.940,31	19.309,03	38.618,05
Trastuzumab	8.892,94	197.830,62	395.661,24
Trastuzumab emtansina	1.180,30	16.268,01	32.536,01
Vinorelbina	7,12	109,48	218,95
Misceláneo	0,08	13,19	26,37
Total general	44.985,38	468.411,85	936.822,82

Tabla 36. Ahorro estimado redondeando por miligramos aplicando el 5% y el 10% en los principios activos de cáncer de mama.

6.4.2. Dose Rounding en cáncer colorrectal

Para este estudio se utilizan todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018, ambos inclusive y los datos aportados de la preparación de quimioterapias.

Se excluyen del análisis las preparaciones de medicamentos que pertenecen a ensayos clínicos, o presentaciones orales.

En la tabla siguiente se muestra las características de la muestra:

Se han tratado un total de 445 pacientes (190 mujeres y 255 hombres) con una edad media de 63 años (± 10 años) que han supuesto 14.823 preparaciones, lo que supone una media de 33 preparaciones por paciente y con un coste no ajustado de 6.237.554 euros.

Número Sesiones	Número Preparaciones	Pacientes	Edad media	Coste Ajustado	Coste No Ajustado	Coste/paciente
7.309	14.823	445	63	5.872.364€	6.237.554€	14.016,98€

Tabla 37. Características de los pacientes con neoplasia colorrectal.

En la tabla 38 se muestran todas las presentaciones comerciales utilizadas para el tratamiento del cáncer de colon y recto y el número de preparaciones elaboradas detallado por cada año del estudio.

Resultados

Número preparaciones							
Medicamento	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
AFLIBERCEPT 100 mg VIAL 4 ML (25 MG/ML)		33	51	47	45	36	
AFLIBERCEPT 200 mg VIAL 8 ML (25 MG/ML)	3	47	77	122	95	85	
AVASTIN 25 MG/ML VIAL 4 ML	266	230	187	186	132	233	
AVASTIN 25 MG/ML VIAL 16 ML	318	266	212	241	200	242	
ERBITUX 5 MG/ML VIAL 20 ML	186	150	135	90	88	128	
FLUOROURACILO 250 MG VIAL 5 ML	327	315	253	267	170	289	
FLUOROURACILO 5000 MG VIAL 100 ML	1.079	1.090	905	882	685	851	
IRINOTECAN 40 MG VIAL 2 ML	327	349	296	292	242	206	
IRINOTECAN 100 MG VIAL 5 ML	429	444	336	333	279	232	
OXALIPLATINO 5 MG/ML VIAL 10 ML	316	287	294	235	267	284	
OXALIPLATINO 5 MG/ML VIAL 20 ML	501	484	509	463	381	469	
TOMUDEX 2 MG VIAL 5 ML	97	77	73	36	27	69	
VECTIBIX 20 MG/ML VIAL 20 ML	54	134	124	112	78	72	
VECTIBIX 20 MG/ML VIAL 5 ML	45	98	100	85	67	72	
MISCELÁNEO	102	163	60	90	15	76	
TOTAL GENERAL	2.788	2.895	2.493	2.410	1.898	2.339	14.823

Tabla 38. Número de preparaciones de las presentaciones comerciales en cáncer colorrectal.

Se ha aplicado el redondeo a 2.370 preparaciones (15,99%) por lo que a 12.453 preparaciones (84,01%) no se ha realizado ningún ajuste de dosis.

Se puede comprobar en este caso que tanto el número de preparaciones redondeadas como las no redondeadas descienden a lo largo del tiempo.

Resultados

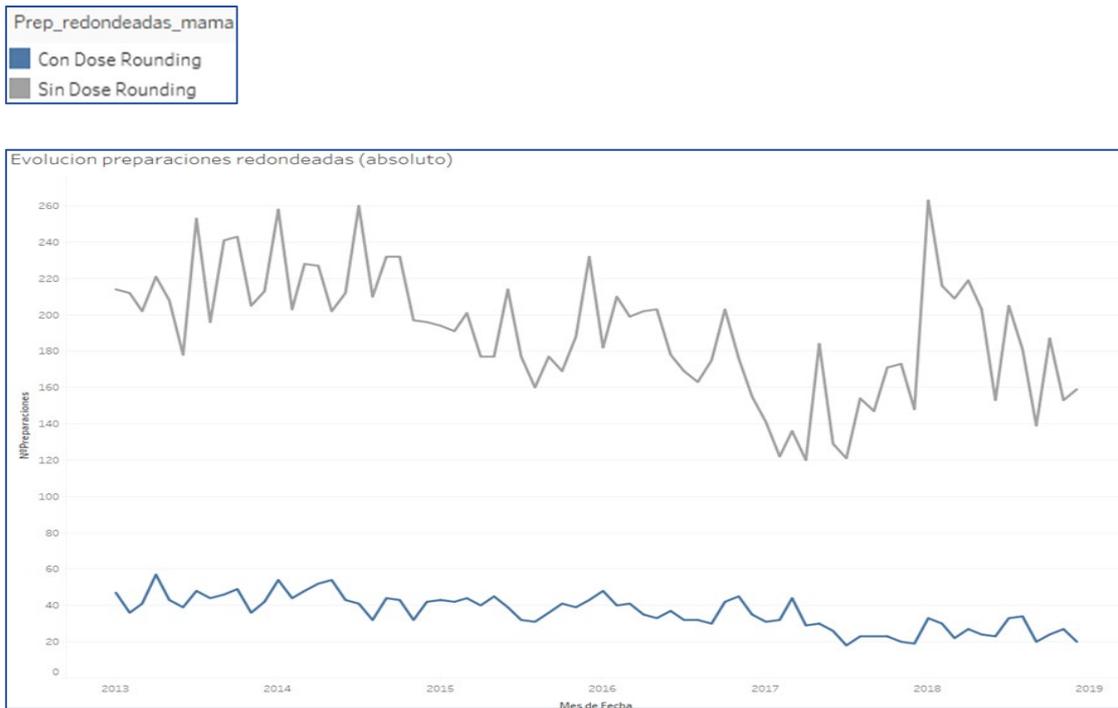


Figura 34. Evolución temporal de los valores absolutos de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer colorrectal.

En cambio, sí se observa un descenso del porcentaje de administraciones en las cuales se redondea la dosis respecto al total de preparaciones. Es decir, cada vez se redondean menos preparaciones.

Resultados

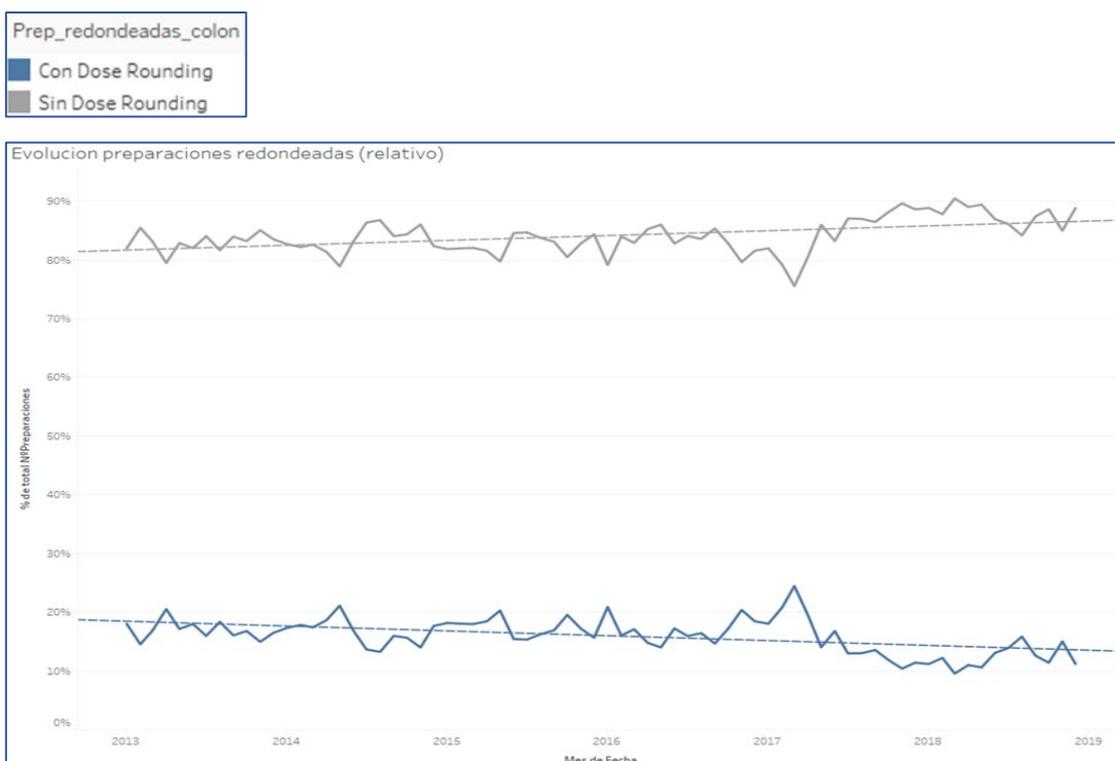


Figura 35. Evolución temporal de los valores relativos (respecto del total de preparaciones) de la evolución de las preparaciones redondeadas y no redondeadas en cáncer colorrectal.

Analizando la distribución del redondeo por tramos, se observa:

Tramos de DR	Nº administraciones	% Nº administraciones
0 - 1 %	373	15,74%
1 - 2 %	492	20,76%
2 - 3 %	482	20,33%
3 - 4 %	578	24,39%
4 - 5 %	445	18,78%

Tabla 39. Análisis de la distribución del redondeo por tramos en colorrectal.

Y si vemos el porcentaje de redondeo por principio activo el mayor porcentaje de *dose rounding* corresponde al panitumumab (2,96%) y el lugar contrario lo ocupa el fluorouracilo en bomba (2,21%):

Resultados

Principio activo	Dose rounding
Fluorouracilo bomba	2,21%
Fluorouracilo	2,28%
Irinotecan	2,61%
Bevacizumab	2,74%
Cetuximab	2,79%
Raltitrexed	2,79%
Oxaliplatino	2,81%
Aflibercept	2,82%
Panitumumab	2,96%
Misceláneo	2.24%

Tabla 40. Porcentaje de redondeo por principio activo en cáncer colorrectal.

El *dose rounding* ha supuesto un ahorro del 3,38% (211.135,23 euros) sobre el coste total del cáncer colorrectal (6.237.554,40 euros) en el periodo del estudio (tabla 41).

Esto sería un coste “indirecto” ya que es lo que nos ahorramos por dejar de abrir un vial.

Presentación comercial	Principio activo (grupo)	Envases con DR	Envases sin DR	Coste unitario	Coste con DR	Coste sin DR
AFLIBERCEPT 100MG VIAL 4 ML	Aflibercept	38	76	336,47 €	12.786,00 €	25.572,00 €
AVASTIN 25MG/ML VIAL 4 ML	Bevacizumab	571	827	341,71 €	195.116,41 €	282.594,17 €
ERBITUX 5MG/ML VIAL 20 ML	Cetuximab	3.070	3.428	192,30 €	590.361,00 €	659.204,40 €
FLUOROURACIL 250 MG VIAL 5 ML	Fluorouracilo	435	582	1,41 €	614,92 €	822,72 €
FLUOROURACILO 5000 MG VIAL 100 ML	Fluorouracilo bomba	137	274	7,70 €	1.055,08 €	2.110,16 €
IRINOTECAN 40 MG VIAL 2 ML	Irinotecan	1.037	1.706	3,83 €	3.976,02 €	6.541,07 €
OXALIPLATINO 5 MG/ML VIAL 10 ML	Oxaliplatino	234	448	4,70 €	1.099,79 €	2.105,58 €
TOMUDEX 2 MG VIAL 5 ML	Raltitrexed	94	131	130,99 €	12.312,81 €	17.159,34 €
VECTIBIX 20 MG/ML VIAL 5 ML	Panitumumab	141	228	365,52 €	51.538,27 €	83.338,48 €
MISCELÁNEO	Misceláneo	68	96	494,61 €	1.363,25 €	1.910,86 €
TOTAL		5825	7796		870.223,55 €	1.081.358,78 €
					Diferencia	211.135,23 €

Tabla 41. Coste estimado por principio activo en cáncer colorrectal.

Resultados

Si se realiza el ajuste del redondeo por miligramos, en vez de tener en cuenta los viales que se dejan de utilizar, nos encontramos que en el caso del estudio el ahorro es de 48.284,54 euros.

Si se aplica el redondeo del 5% a todas las preparaciones el resultado es de 432.143,14 euros y si se aplicara el 10% el cálculo teórico sería de 864.286,25 euros (tabla 42).

Principio Activo	Ahorro DR	Ahorro_DR5%	Ahorro_DR10%
Aflibercept	1.850,23 €	33.567,74 €	67.135,48 €
Bevacizumab	19.877,50 €	213.378,14 €	426.756,27 €
Cetuximab	16.662,80 €	65.958,52 €	131.917,03 €
Fluorouracilo	13,71 €	252,36 €	504,71 €
Fluorouracilo bomba	24,76 €	1.641,15 €	3.282,30 €
Irinotecan	621,14 €	4.603,25 €	9.206,50 €
Oxaliplatino	177,66 €	4.634,65 €	9.269,31 €
Panitumumab	8.693,05 €	101.856,14 €	203.712,28 €
Raltitrexed	331,90 €	5.396,92 €	10.793,84 €
Misceláneo	31,79 €	854,27 €	1.708,53 €
Total	48.284,54 €	432.143,14 €	864.286,25 €

Tabla 42. Ahorro estimado redondeando por miligramos aplicando el 5% y el 10% en los principios activos de cáncer colorrectal.

6.5. Resultados del Impacto de la gestión de viales

La gestión de viales ha supuesto un ahorro en coste de 1.114.186,08 euros durante el periodo de estudio. En la siguiente figura se puede observar el ahorro obtenido por cada año del estudio.



Figura 36. Ahorro estimado por cada año del estudio.

Resultados

Si analizamos las mismas figuras, pero teniendo en cuenta el Precio de Venta al Público (PVPiva) que es el precio regulado por el Ministerio de Sanidad de los fármacos de cara a su venta, el resultado obtenido es de 1.581.879,53 euros lo que supone una diferencia neta o margen respecto a la compra de 467.693,45 euros.

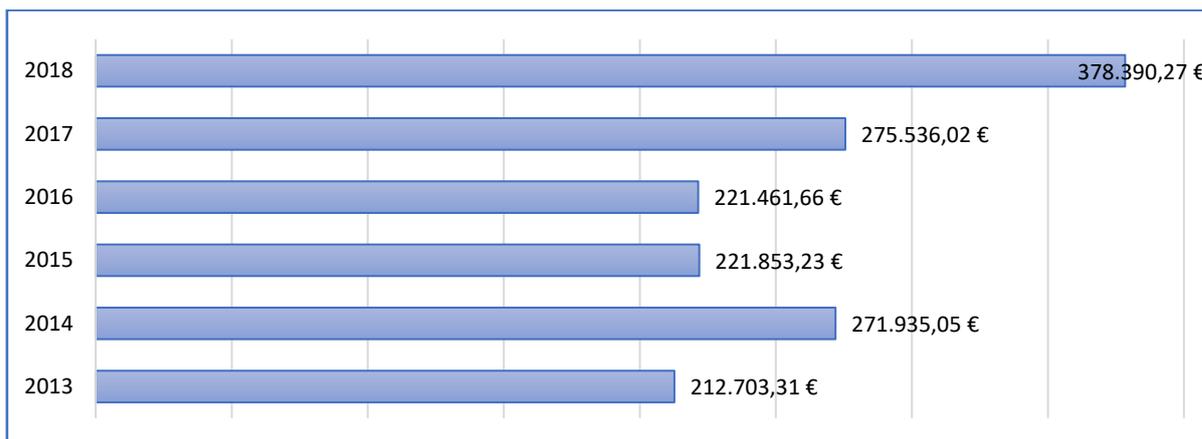


Figura 37. Ahorro estimado por cada año del estudio teniendo en cuenta el PVPiva.

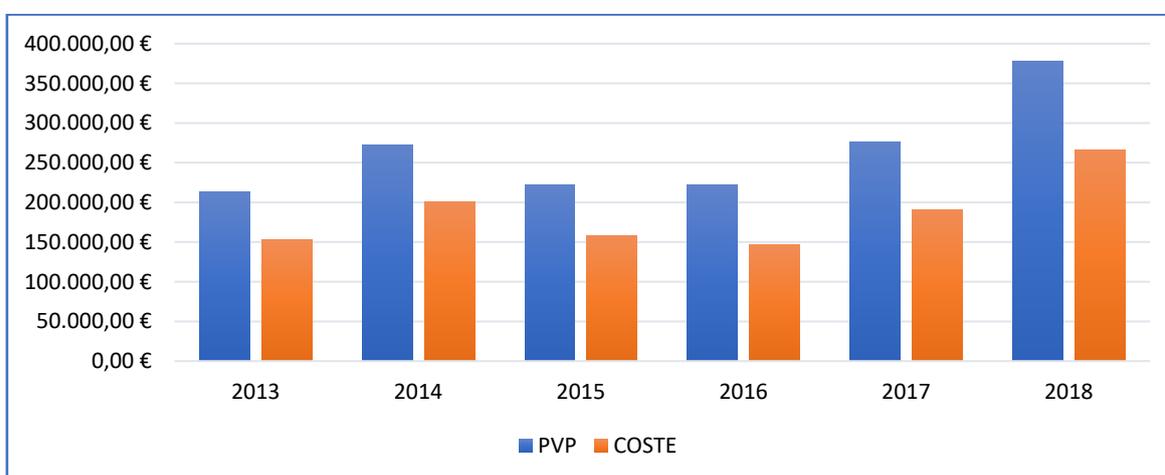


Figura 38. Comparativa entre el coste y la venta por años.

De los 61 principios activos que se han analizado en el estudio, 38 de ellos (que equivale a un 62,3% del total) son susceptibles de la realización de gestión de viales, de los cuales el 76,3% son citotóxicos convencionales, 18,4% terapia dirigida y 5,3% corresponden a inmunoterapia.

Resultados

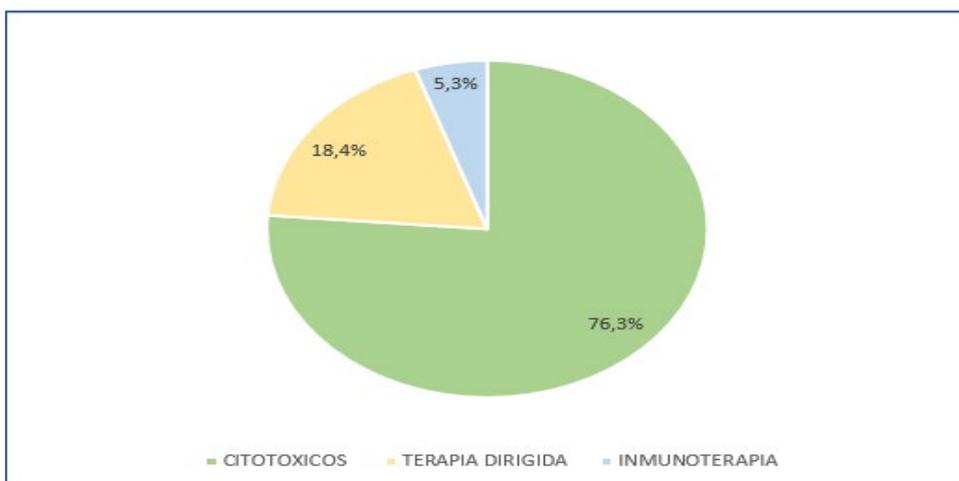


Figura 39. Gestión de viales por grupo terapéutico (en %).

En la tabla 43 se muestra cada uno de los componentes por clase farmacológica donde se ha podido realizar fraccionamiento de viales.

Citotóxicos		
BLEOMICINA	ERIBULINA	MITOMICINA
CARBOPLATINO	ESTREPTOZOCINA	OXALIPLATINO
CICLOFOSFAMIDA	ETOPOSIDO	PACLITAXEL
CISPLATINO	FLUDARABINA	PACLITAXEL-ALBÚMINA
CITARABINA	FLUOROURACILO	PEMETREXED
DACARBAZINA	GEMCITABINA	RALTITREXED
DOCETAXEL	IFOSFAMIDA	TOPOTECAN
DOXORUBICINA	IRINOTECAN	VINBLASTINA
DOXORUBICINA LIP PEG	IRINOTECAN LIPOSOMAL	VINORELBINA
DOXORUBICINA LIPOSOMAL	METOTREXATO	
Terapia dirigida		
AFLIBERCEPT	RAMUCIRUMAB	
BEVACIZUMAB	RITUXIMAB	
CETUXIMAB	TRASTUZUMAB	
PANITUMUMAB		
Inmunoterapia		
NIVOLUMAB	PEMBROLIZUMAB	

Tabla 43. Componentes por clase farmacológica donde se ha realizado fraccionamiento de viales.

Resultados

En la figura 40 podemos observar la cantidad ahorrada en miligramos obtenida de la suma de todos los principios activos por cada año del estudio.

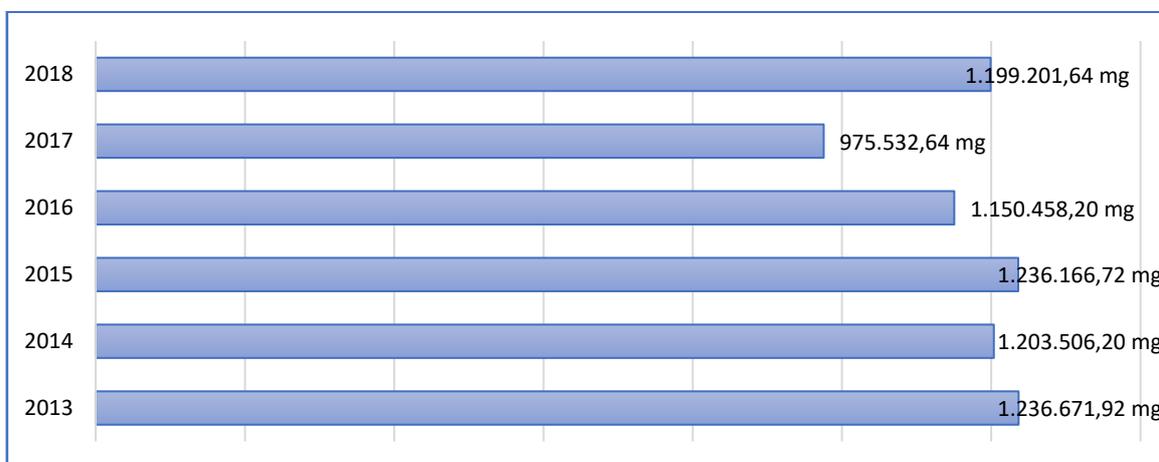


Figura 40. Cantidad en mg ahorrada por año de estudio de la suma de principios activos.

El fármaco en el que mayor cantidad de miligramos se ha optimizado es el fluorouracilo que representa el 88% de los miligramos totales. A continuación, se muestra el ranking en miligramos gestionados por componente de mayor a menor.

Componente	mg gestionados
Fluorouracilo	6.195.000,00 mg
Gemcitabina	144.600,00 mg
Trastuzumab	94.650,00 mg
Bevacizumab	85.800,00 mg
Ciclofosfamida	83.600,00 mg
Oxaliplatino	64.500,00 mg
Ifosfamida	63.000,00 mg
Paclitaxel	47.340,00 mg
Etopósido	44.200,00 mg
Paclitaxel-albúmina	42.300,00 mg
Pemetrexed	33.300,00 mg
Dacarbazina	27.000,00 mg
Citarabina	16.000,00 mg
Irinotecan	12.840,00 mg
Rituximab	9.100,00 mg
Nivolumab	7.600,00 mg
Cetuximab	5.200,00 mg
Metotrexato	4.950,00 mg

Resultados

Panitumumab	3.900,00 mg
Estreptozocina	3.000,00 mg
Carboplatino	2.950,00 mg
Aflibercept	2.500,00 mg
Docetaxel	2.360,00 mg
Ramucirumab	1.200,00 mg
Doxorubicina-liposomal pegilado	1.140,00 mg
Doxorubicina	890,00 mg
Vinorelbina	630,00 mg
Bleomicina	555,00 mg
Pembrolizumab	400,00 mg
Doxorubicina-liposomal	350,00 mg
Cisplatino	180,00 mg
Vinblastina	100,00 mg
Irinotecan-liposomal	86,00 mg
Topotecan	72,00 mg
Mitomicina	72,00 mg
Raltitrexed	66,00 mg
Eribulina	56,32 mg
Fludarabina	50,00 mg

Tabla 44. Principios activos gestionados de mayor a menor cantidad (en miligramos).

Desde el punto de vista del impacto económico que supone el fraccionamiento de viales por clase farmacológica, se observa que el 65% del ahorro es debido a componentes del grupo de la Terapia Dirigida, encabezada por trastuzumab y bevacizumab, le sigue el grupo de los citotóxicos convencionales con un peso del 24% a pesar de ser el grupo con más presencia de principios activos, es decir donde hay 29 principios activos que se les ha podido gestionar restos y representan el 76% de todos ellos. Por último, en la inmunoterapia solamente dos fármacos, que representan el 5% de los principios activos, han supuesto un ahorro del 11% en concepto del GV.

Resultados

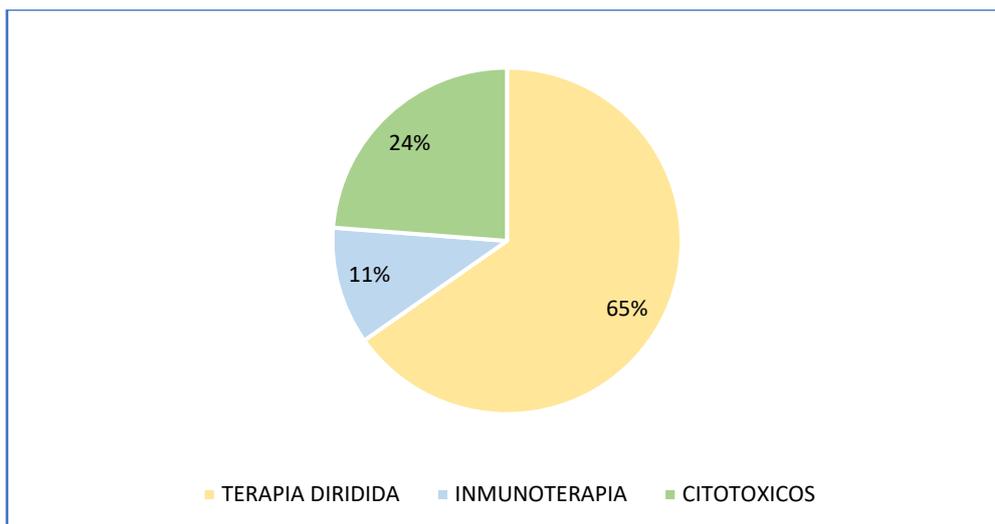


Figura 41. Impacto en ahorro (en euros) por grupo terapéutico.

En la siguiente tabla se puede observar la *cantidad real consumida* (€) y la *cantidad no ajustada* (€), que son los miligramos que se utilizarían en la preparación si no se llevara a cabo ninguna acción de fraccionamiento de viales. La diferencia entre ambos conceptos corresponde al ahorro directo de la gestión de viales.

Componente	Cantidad no ajustada (€)	Cantidad REAL consumida (coste)
Bevacizumab	7.447.227,74 €	7.154.040,56 €
Trastuzumab	4.077.648,49 €	3.703.609,10 €
Nivolumab	2.506.005,00 €	2.397.705,00 €
Cetuximab	1.645.895,70 €	1.635.896,10 €
Pemetrexed	1.584.960,00 €	1.505.040,00 €
Rituximab	1.470.009,03 €	1.447.410,02 €
Panitumumab	1.225.838,45 €	1.212.529,39 €
Paclitaxel-albúmina	1.082.303,86 €	981.474,20 €
Pembrolizumab	871.623,43 €	857.669,51 €
Ramucirumab	485.488,73 €	480.306,86 €
Aflibercept	481.892,00 €	473.246,29 €
Eribulina	412.040,00 €	391.160,73 €
Doxorubicina liposomal pegilado	279.282,81 €	260.185,25 €
Doxorubicina liposomal	180.693,51 €	177.441,34 €
Raltitrexed	138.275,28 €	134.296,07 €
Paclitaxel	122.167,79 €	116.659,14 €
Irinotecan-liposomal	89.942,86 €	88.897,58 €
Oxaliplatino	82.833,09 €	74.383,40 €
Gemcitabina	74.925,08 €	72.948,83 €

Resultados

Irinotecan	70.424,82 €	69.213,72 €
Carboplatino	63.117,46 €	62.968,38 €
Fluorouracilo	62.946,59 €	52.231,68 €
Doxorubicina	40.139,82 €	39.940,84 €
Ciclofosfamida	30.489,68 €	29.530,42 €
Mitomicina	29.353,08 €	29.261,20 €
Estreptozocina	27.295,84 €	25.434,76 €
Cisplatino	26.045,46 €	26.021,78 €
Bleomicina	16.693,60 €	16.054,12 €
Ifosfamida	16.676,11 €	15.220,95 €
Docetaxel	11.568,18 €	11.124,01 €
Dacarbazina	7.699,56 €	7.142,44 €
Etopósido	5.922,11 €	5.191,47 €
Metotrexato	5.202,48 €	5.033,21 €
Citarabina	3.797,33 €	3.602,81 €
Topotecán	3.370,26 €	3.083,09 €
Vinorelbina	3.270,25 €	3.020,16 €
Vinblastina	2.722,42 €	2.642,42 €
Fludarabina	1.125,60 €	1.110,60 €
Total	24.686.913,50 €	23.572.727,42 €

Tabla 45. Cantidad real consumida cantidad no ajustada (en euros) por componente.

Si lo vemos tomando la *Cantidad ahorrada por componente*, prácticamente el 80% del ahorro en costes se debe a cuatro componentes que, por orden de mayor a menor, serían: Trastuzumab (34%), bevacizumab (26%) nivolumab (10%) y paclitaxel-albúmina (9%), tal y como queda reflejado en la figura 42 y en la tabla 46.

Resultados

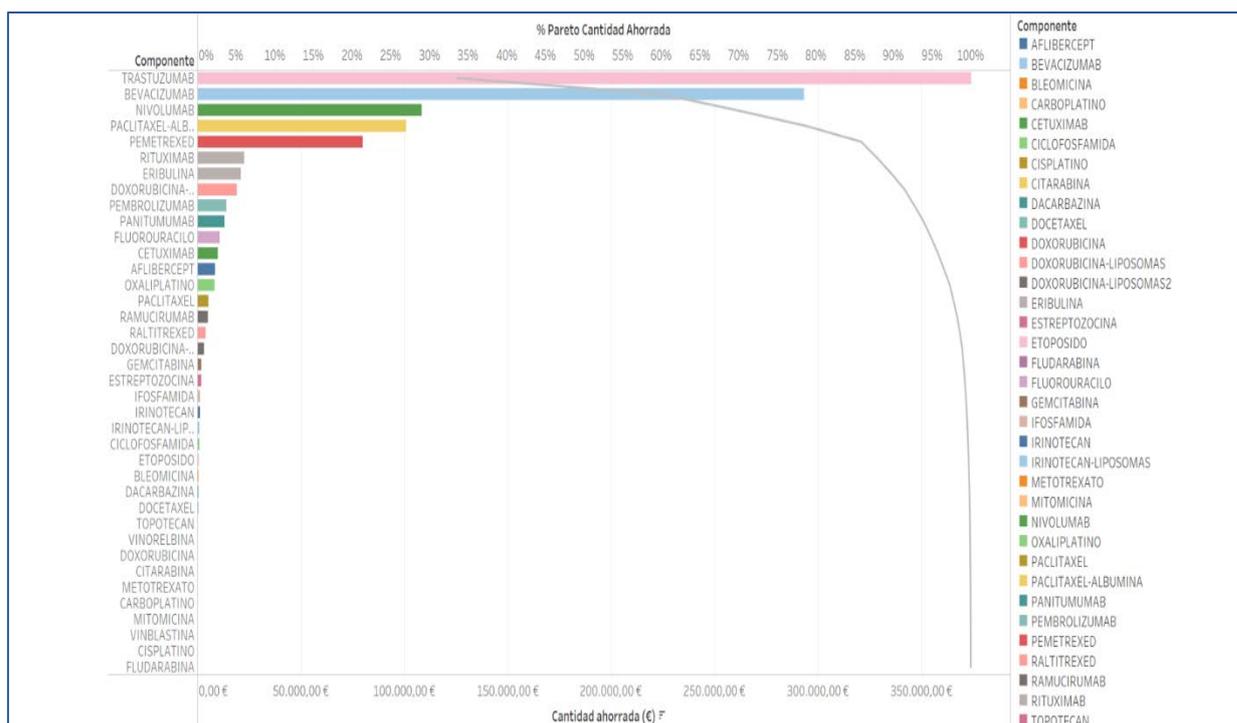


Figura 42. Impacto en el ahorro por principios activos/componentes.

Componente	Cantidad ahorrada (€)	Cantidad ahorrada (mg)	%
Trastuzumab	374.039,39 €	94.650,00 mg	34%
Bevacizumab	293.187,18 €	85.800,00 mg	26%
Nivolumab	108.300,00 €	7.600,00 mg	10%
Paclitaxel-albúmina	100.829,66 €	42.300,00 mg	9%
Pemetrexed	79.920,00 €	33.300,00 mg	
Rituximab	22.599,01 €	9.100,00 mg	
Eribulina	20.879,27 €	56,32 mg	
Doxorubicina-liposomal pegilada	19.097,56 €	1.140,00 mg	
Pembrolizumab	13.953,91 €	400,00 mg	
Panitumumab	13.309,07 €	3.900,00 mg	
Fluorouracilo	10.714,91 €	6.195.000,00 mg	
Cetuximab	9.999,60 €	5.200,00 mg	
Aflibercept	8.645,71 €	2.500,00 mg	
Oxaliplatino	8.449,70 €	64.500,00 mg	
Paclitaxel	5.508,65 €	47.340,00 mg	
Ramucirumab	5.181,87 €	1.200,00 mg	
Raltitrexed	3.979,21 €	66,00 mg	
Doxorubicina-liposomal	3.252,17 €	350,00 mg	
Gemcitabina	1.976,26 €	144.600,00 mg	
Estreptozocina	1.861,08 €	3.000,00 mg	

Resultados

Ifosfamida	1.455,16 €	63.000,00 mg
Irinotecan	1.211,10 €	12.840,00 mg
Irinotecan-liposomal	1.045,28 €	86,00 mg
Ciclofosfamida	959,25 €	83.600,00 mg
Etopósido	730,64 €	44.200,00 mg
Bleomicina	639,48 €	555,00 mg
Dacarbazina	557,11 €	27.000,00 mg
Docetaxel	444,17 €	2.360,00 mg
Topotecán	287,17 €	72,00 mg
Vinorelbina	250,09 €	630,00 mg
Doxorubicina	198,98 €	890,00 mg
Citarabina	194,52 €	16.000,00 mg
Metotrexato	169,27 €	4.950,00 mg
Carboplatino	149,08 €	2.950,00 mg
Mitomicina	91,88 €	72,00 mg
Vinblastina	80,00 €	100,00 mg
Cisplatino	23,68 €	180,00 mg
Fludarabina	15,00 €	50,00 mg
Total	1.114.186,08 €	7.001.537,32 mg

Tabla 46. Cantidad ahorrada por componente (en euros).

Si tenemos en cuenta el Precio de Venta al Público (PVPiva) regulado por el Ministerio de Sanidad de los fármacos de cara a su venta (facturación), el resultado obtenido es de 1.581.879,53 euros, lo que supone una diferencia neta de un margen de beneficio de 467.693,45 euros.

No obstante, al comparar las figuras 42 y 43, observamos una tendencia muy similar, siendo que la última varía ligeramente en orden y porcentaje, manteniéndose, sin embargo, en primer lugar los mismos componentes que implican ahorros y margen (trastuzumab y bevacizumab), aunque en coste, por orden, siga teniendo más relevancia nivolumab y paclitaxel/ albumina y en la venta dejen mayor margen paclitaxel/albumina y oxaliplatino, debiéndose este hecho a la diferencia que existe entre el precio unitario de venta regulado por el Ministerio de Sanidad y el precio de adquisición de los fármacos.

Resultados

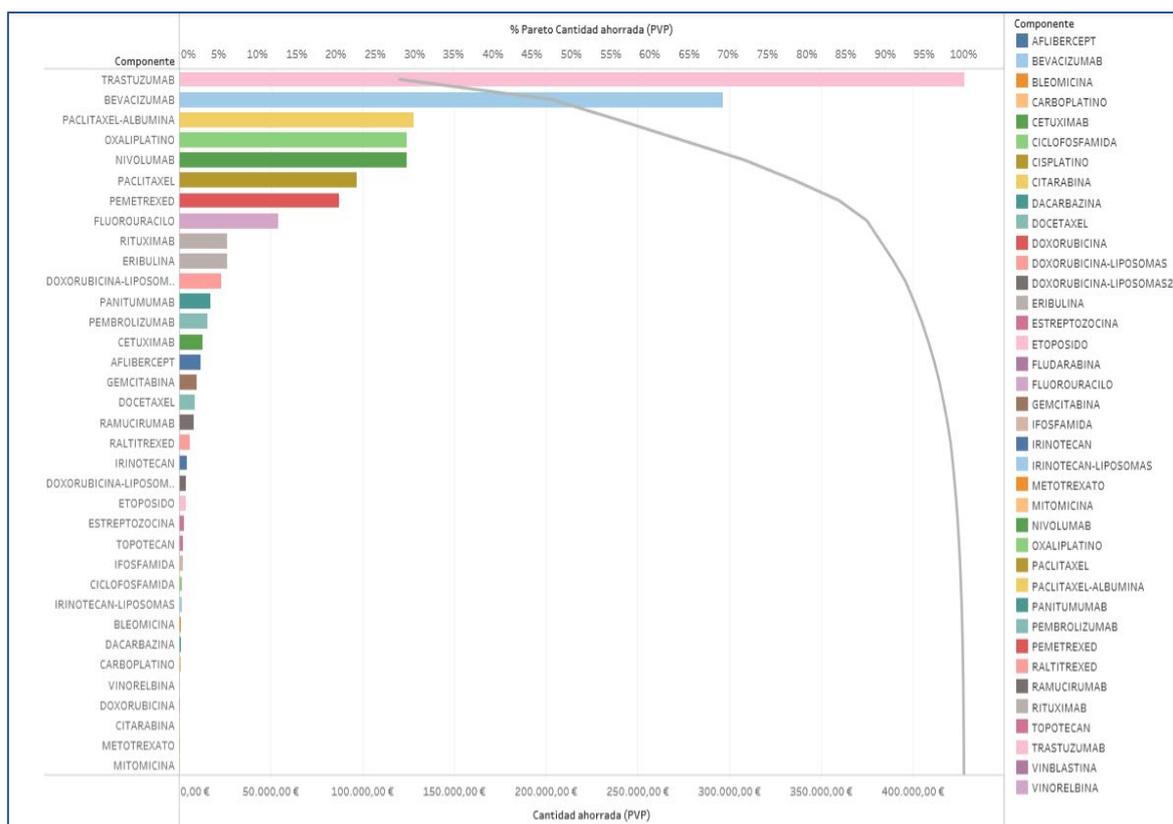


Figura 43. Impacto por principios activos/componentes en función del PVPiva

En el estudio se obtienen dos indicadores de eficiencia con el objetivo de poder valorar el grado de optimización de un principio activo o componente en función del excedente del vial, con el fin de que se puedan utilizar dichos indicadores para la monitorización y seguimiento del trabajo realizado sobre la gestión de viales en las farmacias oncológicas.

Se calcula uno de los Factores de Eficiencia tal y como se describe en el apartado de “Material y Métodos”.

Se denomina cantidad ahorrada ideal porque es la que se obtendría en situación ideal sin que factores externos influyan en el resultado.

Sabiendo cuanto se ha ahorrado en la práctica dentro del servicio de farmacia por el proceso farmacotécnico, se divide la cantidad ahorrada entre la cantidad ahorrada ideal y se obtiene como resultado el siguiente gráfico:

Resultados

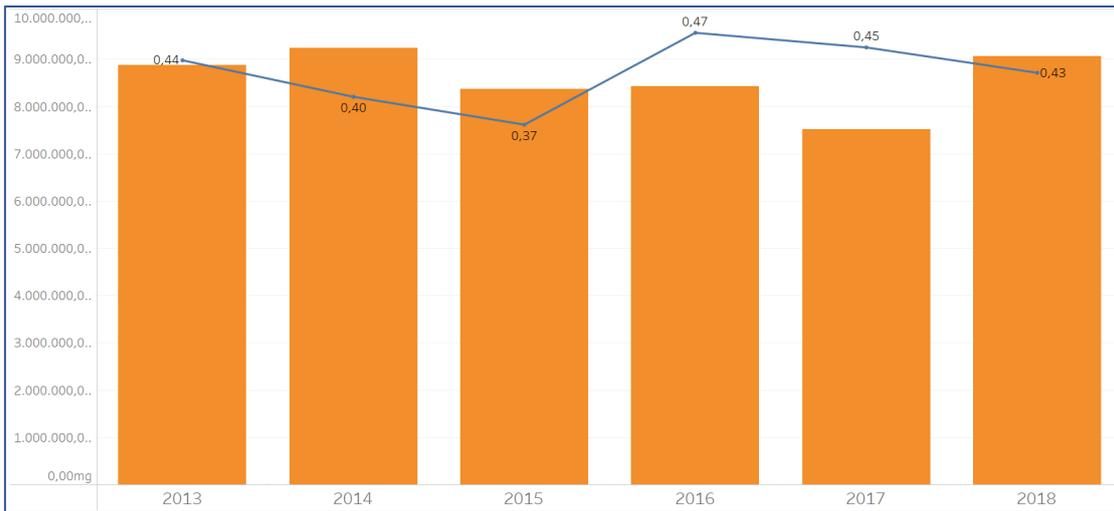


Figura 44. Tendencia de la relación entre la cantidad ahorrada y la cantidad ahorrada ideal por año.

Se observa que, en conjunto, el factor de eficiencia (FE) se mantiene estable, el promedio es de 0,43 y no parece que haya relación con la cantidad prescrita.

A continuación, se muestra en orden descendente de mayor optimización a menor optimización todos los principios activos donde se ha realizado la gestión de viales. Este comportamiento responde sobre todo a factores como la estabilidad fisicoquímica y a la propia programación de los tratamientos en función del día de la semana que se administren, ambos influyen de manera determinante en la cantidad ahorrada.

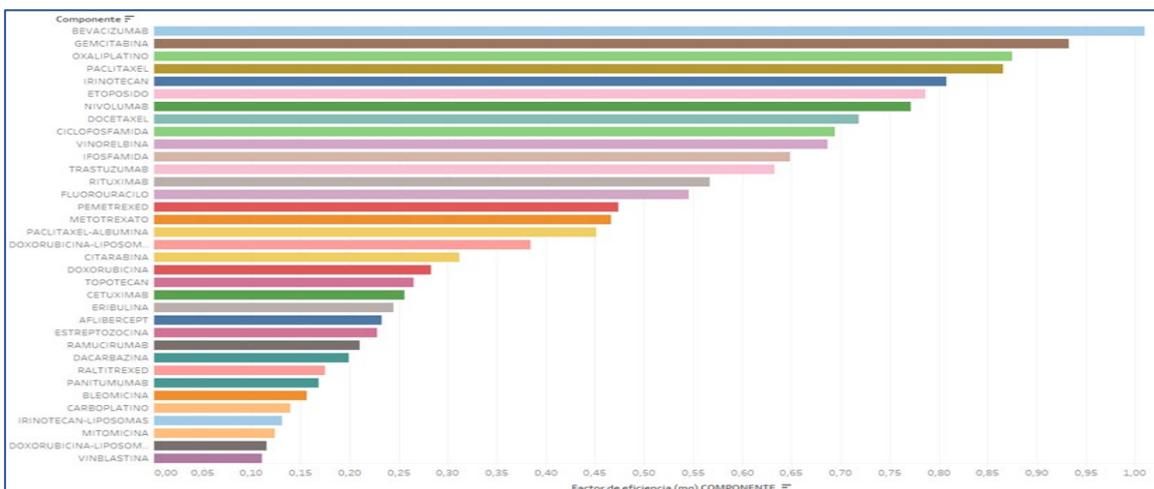


Figura 45. Ranking de eficiencia (en miligramos) por componente.

Resultados

Si nos centramos en este factor de eficiencia en los 4 principios activos principales que han supuesto el 80% del ahorro por la gestión de viales, en este caso si se observa que al aumentar la cantidad prescrita mejora el factor de eficiencia (FE), por lo que mejora el ahorro proporcionalmente.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Cantidad ahorrada (€)	101.412,00	152.352,29	119.829,36	124.772,05	159.743,05	218.247,48
Cantidad prescrita (mg)	481.850,00	639.850,00	543.650,00	624.730,00	686.050,00	864.630,00

Tabla 47. Cantidad ahorrada (en euros) y prescrita (en miligramos) por año de estudio.

La figura 46 refleja el grado de ahorro de los cuatro componentes con mayor importancia a este respecto, a mayor intensidad de tonalidad azul implicaría un mayor ahorro.



Figura 46. Eficiencia de trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel albúmina (en %).

También se puede ver una comparativa del factor de eficiencia entre dichos cuatro componentes y a nivel global, notándose superior en el primer caso.

Resultados

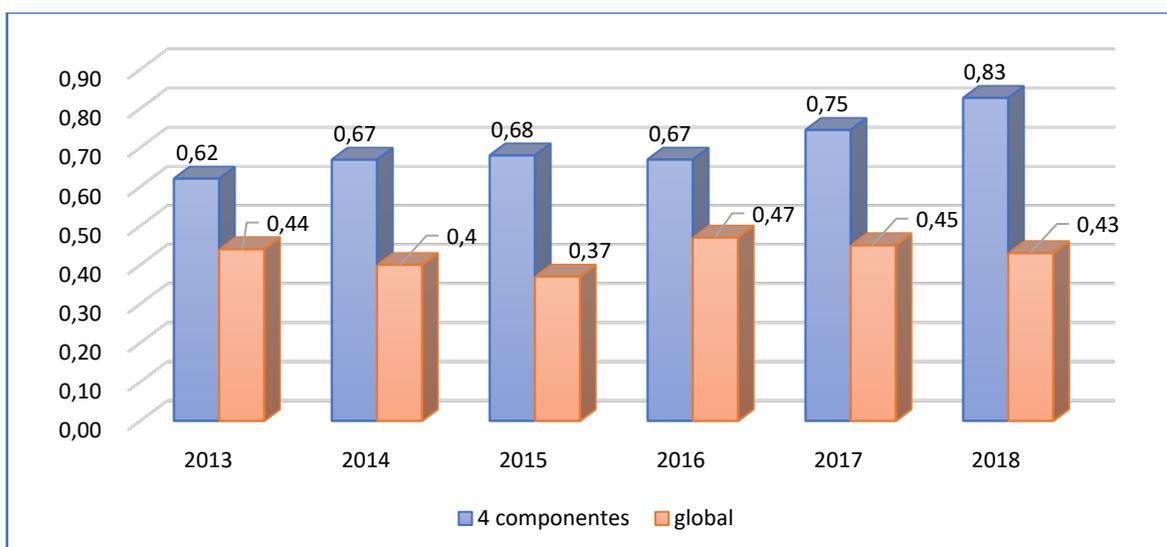


Figura 47. Comparación del factor de eficiencia por año de estudio entre trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel albúmina y a nivel global.

Otro indicador obtenido en el estudio es el que responde al Indicador del Grado de Optimización de Principio Activo (GOPA). Este indicador nos muestra los miligramos consumidos realmente en función de los miligramos que se habrían consumido sino se llevara a cabo ninguna acción.

La cantidad realmente consumida se calcula restando la Cantidad No Ajustada de la Cantidad Ahorrada.

Según la figura 48 se puede observar la tendencia cercana a la unidad de casi todos los principios activos:

Resultados

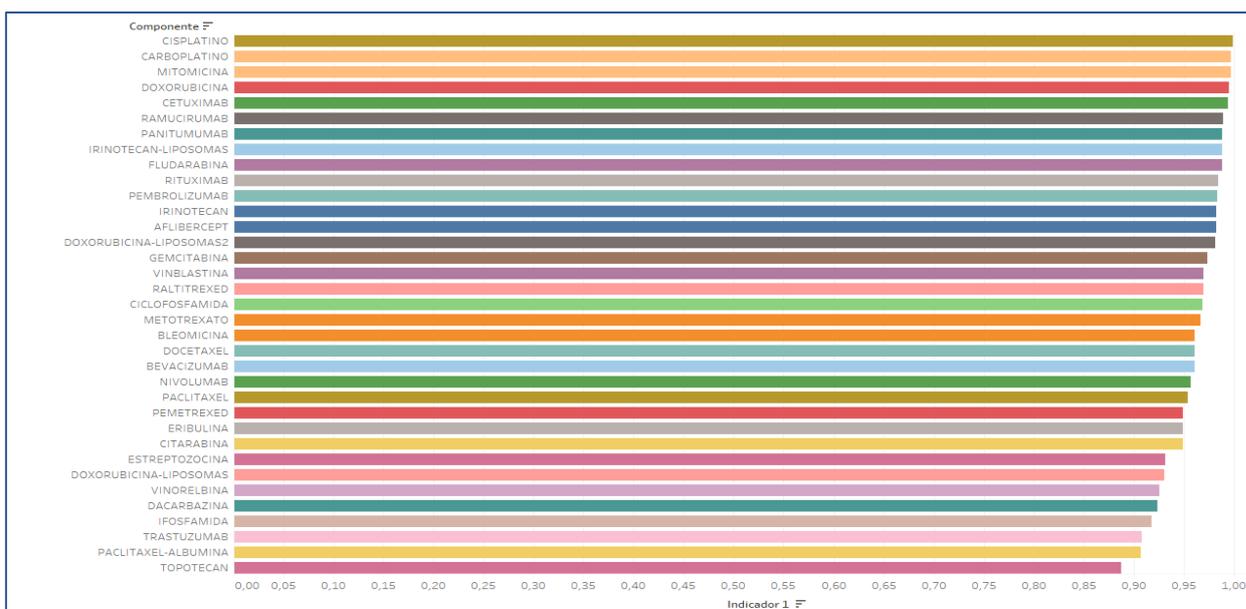


Figura 48. Indicador GOPA por principio activo/componente.

El indicador GOPA varía muy poco (figura 49) en comparación con el factor de eficiencia.

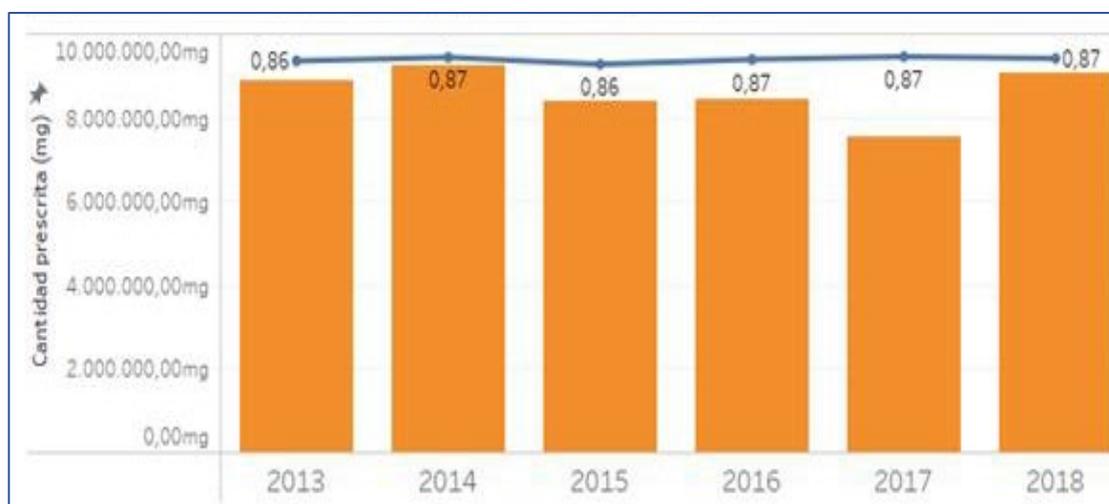


Figura 49. Indicador GOPA en función de la cantidad prescrita en miligramos.

Si analizamos los 4 principios activos (trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel-albúmina) que representan el 80% del ahorro (el color azul oscuro en la figura 50 indicaría un mayor ahorro) se observa que el indicador GOPA no es útil para medir la variación de la eficiencia en la gestión de viales.

Resultados

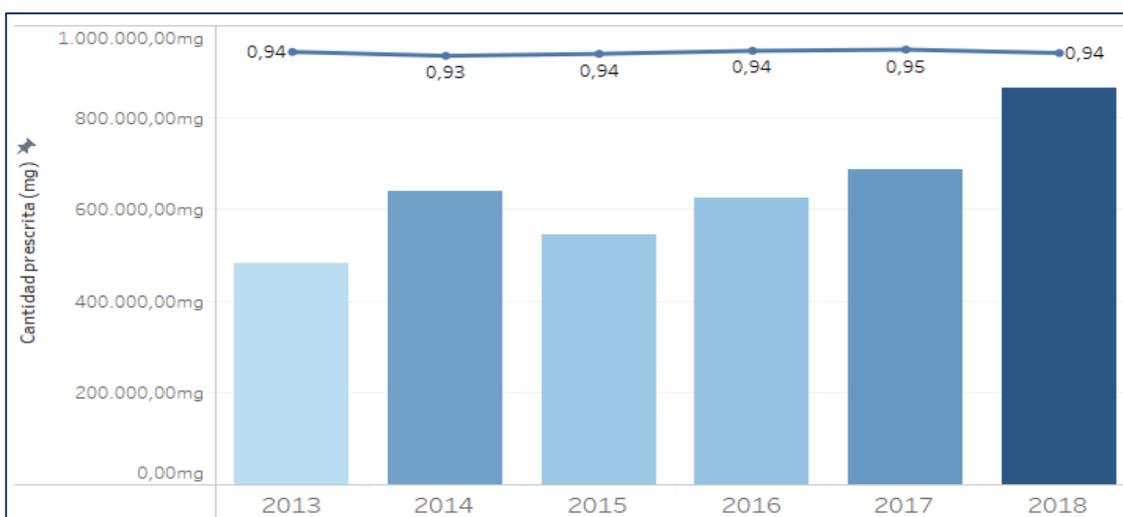


Figura 50. Cantidad prescrita en miligramos de trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel-álbumina en relación con el GOPA por año de estudio.

Si se analiza el comportamiento semanal de la prescripción de los cuatro fármacos que mayor ahorro supone en el estudio, nos encontramos con diferentes patrones:

- Días de administración de trastuzumab

Día de semana	Nº administraciones	% Nº administraciones
Lunes	504,0	19,87%
Martes	694,0	27,37%
Miércoles	422,0	16,64%
Jueves	677,0	26,70%
Viernes	239,0	9,42%

Tabla 48. Número de administraciones y porcentaje administrado de trastuzumab en función del día de la semana.

Resultados

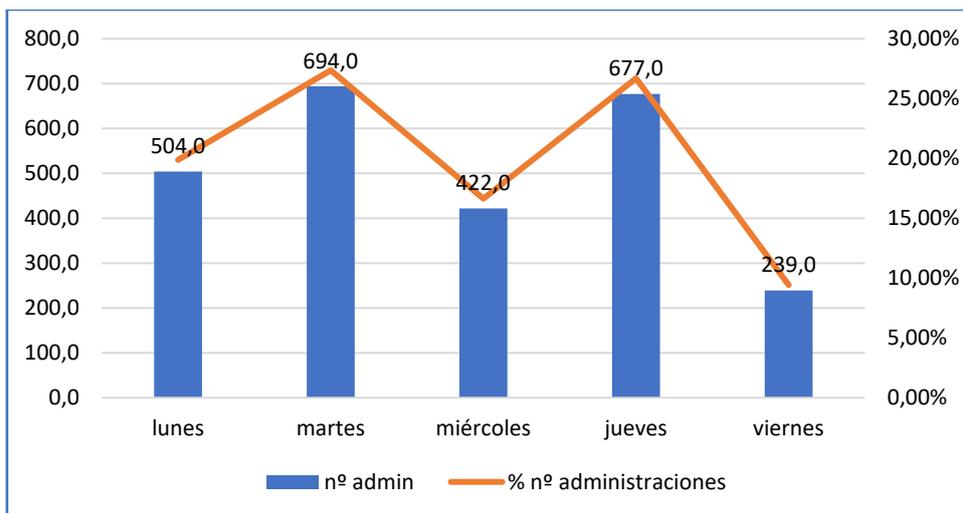


Figura 51. Número de administraciones y porcentaje administrado de trastuzumab en función del día de la semana.

- Días de administración de bevacizumab

Día de semana	Nº administraciones	% Nº administraciones
Lunes	236,0	27,10%
Martes	234,0	26,87%
Miércoles	122,0	14,01%
Jueves	182,0	20,90%
Viernes	97,0	11,14%

Tabla 49. Número de administraciones y porcentaje administrado de bevacizumab en función del día de la semana.

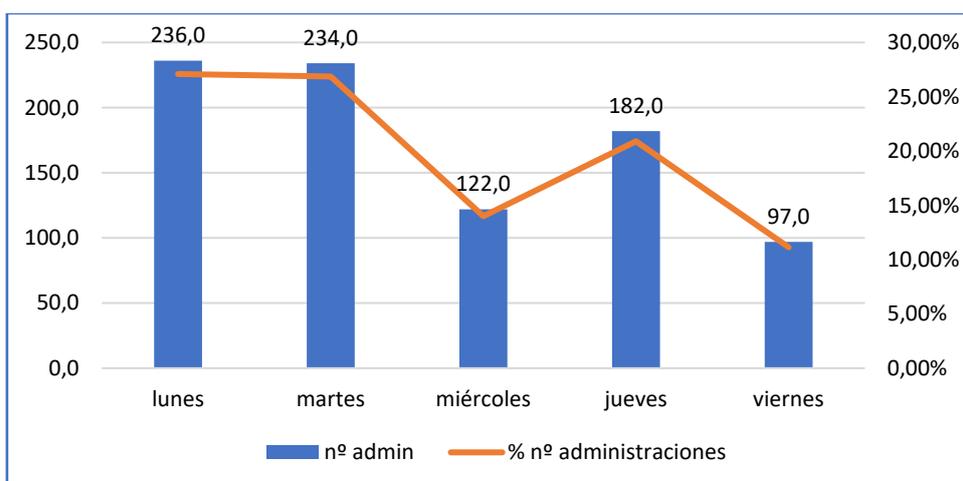


Figura 52. Número de administraciones y porcentaje administrado de bevacizumab en función del día de la semana.

Resultados

- Días de administración de paclitaxel/albúmina (24 horas de estabilidad química y física a 2°C-8°C)

Día de semana	Nº administraciones	% Nº administraciones
Lunes	272	13%
Martes	461	22%
Miércoles	540	25%
Jueves	675	32%
Viernes	190	9%

Tabla 50. Número de administraciones y porcentaje administrado de paclitaxel unido a albúmina en función del día de la semana.

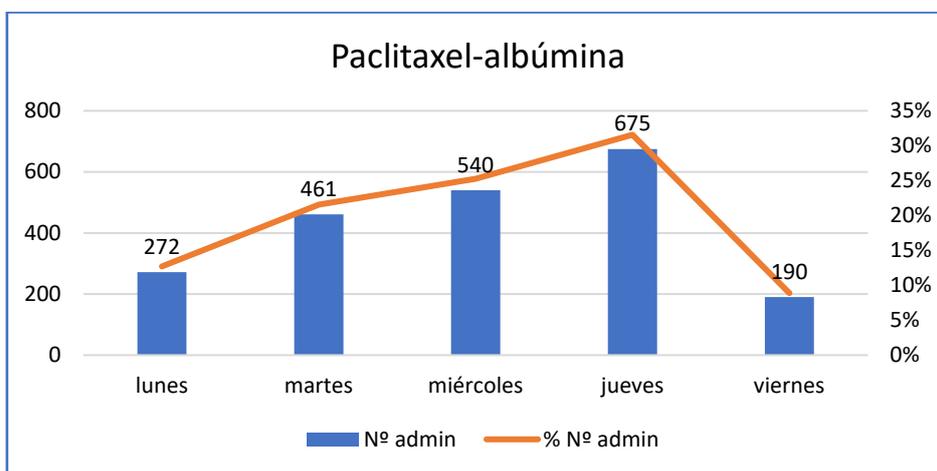


Figura 53. Número de administraciones y porcentaje administrado de paclitaxel/albumina en función del día de la semana.

- Días de administración de nivolumab:

Día de semana	Nº administraciones	% Nº administraciones
Lunes	293	37,08%
Martes	316	40,00%
Miércoles	114	14,43%
Jueves	46	5,82%
Viernes	21	2,65%

Tabla 51. Número de administraciones y porcentaje administrado de nivolumab en función del día de la semana.

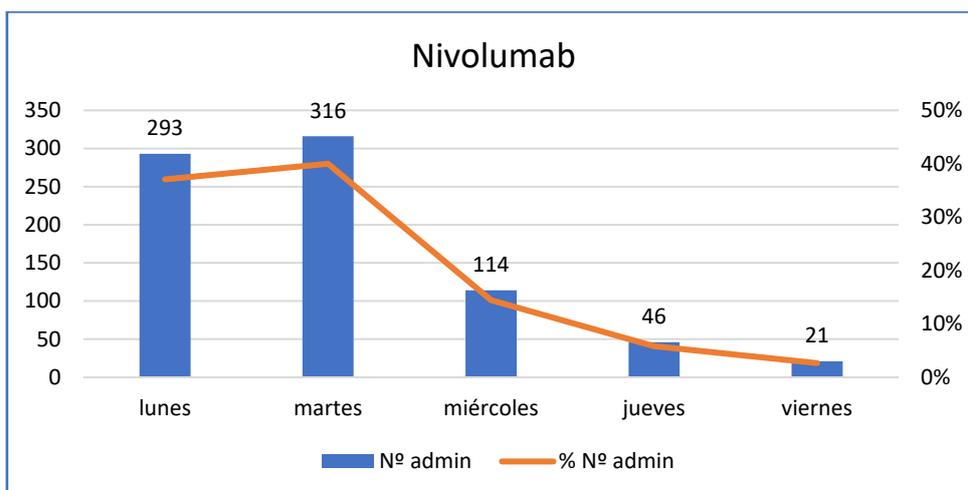


Figura 54. Número de administraciones y porcentaje administrado de nivolumab en función del día de la semana.

6.6. Unidades Relativas de Valor

Se ha medido la actividad de los seis años del estudio cuantificando las URVs producidas.

En la siguiente tabla se detalla los resultados obtenidos de las URV básicas producidas y URV totales y los costes referentes a la estructura de RRHH del servicio de farmacia.

De la misma forma se detalla el coste de las URV tanto del servicio de farmacia como del área de oncología. Se obtiene un coste por URV global y otro por URV oncológico, teniendo en cuenta además que se diferencia tanto el coste teórico obtenido como el real. Con este último es con el que se realiza el cálculo final oncológico.

Resultados

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
URV Total	399.878,00	462.705,00	439.682,26	453.279,69	457.342,75	488.725,91	2.701.613,61
Coste RRHH Total	520.766,39	537.887,98	554.170,53	588.093,65	581.184,67	567.625,69	3.349.728,91
Coste/URV (media)	1,3	1,16	1,26	1,3	1,27	1,16	1,24
Unidades básicas producidas	143.697	165.082	164.184	167.820	169.106	171.968	981.857
URV Oncología	143.252,35	159.356,00	151.037,25	167.395,57	169.405,41	193.849,08	984.295,66
Coste RRHH Oncología Teórico	186.559,42	185.249,08	190.365,64	217.182,18	215.277,99	225.144,02	1.219.778,33
Coste RRHH Oncología Real	151.021,62	159.819,68	168.611,00	168.303,45	161.668,00	166.071,00	975.494,75
Coste/URV Real (media)	1,05	1	1,12	1,01	0,95	0,86	0,99
Unidades básicas producidas Oncología	8.749	9.770	9.298	10.327	10.350	11.864	60.358

Tabla 52. Coste de las URV en oncología.

Se describen a continuación (tabla 53) las URV producidas totales en el servicio de farmacia y las exclusivas del área oncológica (elaboración de quimioterapias y el número de protocolos nuevos elaborados cada año) de forma muy detallada a nivel de cada producto.

El resto de las URV no oncológicas corresponden a la suma de las URVs generadas de las actividades llevadas a cabo en las diferentes áreas de un Servicio de Farmacia: área de gestión (adquisición y consumos, tramitación de medicamentos y gestión clínica), área de dispensación, área de elaboración (fórmulas estériles, no estériles y nutriciones parenterales) área de atención farmacéutica (paciente ingresado y paciente externo), área de monitorización terapéutica y por último el área de investigación.

Resultados

PRODUCTO FINAL	Valor URVs	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totales	URVS totales
		Unidades producidas							
GESTIÓN								3.411	146277
Gestión de adquisiciones y consumos									
Informes de consumo y utilización de medicamentos solicitados por un Servicio	70,88	24	26	24	23	24	25	146	10.348
Tramitación de medicamentos									
Tramitación de medicamentos en uso compasivo	19,82	42	115	152	192	193	77	771	15.281
Tramitación de medicamentos extranjeros individualizado por paciente	18,50	22	53	68	21	30	34	228	4.218
Gestión clínica de la farmacoterapia									
Consultas al CIM	51,30	482	561	409	202	270	308	2.232	114.502
Informes de evaluación a comisiones técnicas previa solicitud de un servicio	56,70	4	5	5	7	7	6	34	1.928
DISPENSACIÓN								863.616	982.053
Disp. en dosis unitaria (manual)	1,00	102.352	119.286	120.355	121.562	122.353	123.652	709.560	709.560
Disp. de estupefacientes (manual)	5,60	2.585	2.599	2.630	2.900	3.375	1.520	15.609	87.410
Disp. Pacientes externos (manual)	5,08	1.213	1.382	1.372	1.556	1.646	1.657	8.826	44.836
Disp. Muestras de investigación clínica	5,99	126	132	159	276	210	265	1.168	6.996
Disp. Por reposición por paciente	0,74	1.322	1.421	1.419	1.526	1.685	1.721	9.094	6.730
Disp. Por stock en unidad de enfermería	1,06	18.263	19.538	19.423	20.052	20.548	21.535	119.359	126.521
Líneas de validación PEA sin Unidosis	0,52								
Líneas de reposición SADME	1,18								
Líneas de reposición SADME con código de barras	2,34								
Dispensación a pacientes externos (automatizada)	3,95								
ELABORACIÓN								93.307	1.305.858
Fórmulas no estériles									
PNT de Fórmula de nueva elaboración	237,46	14	12	11	10	8	5	60	14.248
Elaboración de fórmulas no estériles	1,99	4.010	3.974	3.542	3.746	2.896	3.336	21.504	42.793
Fórmulas estériles									
PNT de Fórmula de nueva elaboración	237,46	4	4	14	8	5	9	44	10.448
Elaboración de fórmulas estériles	12,98	150	290	332	356	394	369	1.891	24.545
Nutrición parenteral									
Nutrición parenteral protocolizada	22,67	1.277	1.208	1.134	1.263	1.286	1.659	7.827	177.438
Nutrición parenteral individualizada	30,30	145	152	237	282	76	327	1.219	36.936
Nutrición parenteral para neonatos	37,51	38	117	102	68	44	35	404	15.154

Resultados

Nutrición parenteral por catering	20,05								
Citotóxicos									
PNT de Citotóxico de nueva elaboración	79,15	49	45	33	31	57	60	275	21.766
Elaboración de Citotóxico	16,02	8.700	9.725	9.265	10.296	10.293	11.804	60.083	962.530
ATENCIÓN FARMACEUTICA								21.446	237.945
Atención farmacéutica integral al paciente ingresado	67,28								
<i>Atención farmacéutica al paciente ingresado sobre aspectos concretos de la terapia</i>									
Primeras	39,58								
Sucesivas	10,55	2.650	4.068	3.301	3.170	3.432	3.265	19.886	209.797
<i>Atención farmacéutica al paciente ambulatorio y externo</i>									
Primera consulta	21,11	154	250	131	184	185	203	1.107	23.369
Consultas Sucesivas	10,55	61	107	54	75	74	82	453	4.779
MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA (FARMACOCINÉTICA, TOXICOLOGÍA Y FARMACOGENÉTICA)									0
Determinación analítica	4,13								
Informe	4,63								
INVESTIGACIÓN								77	29.481
Ensayo clínico	382,87	10	12	12	14	15	14	77	29.481
Unidades básicas producidas		143.697	165.082	164.184	167.820	169.106	171.968	981.857	5.256.951
									2.701.614

Tabla 53. Plantilla de la actividad medida en URVs.

En las siguientes figuras se muestran de forma gráfica las unidades producidas en el área de oncología (6%) y las URVs calculadas (36%) respecto al total.

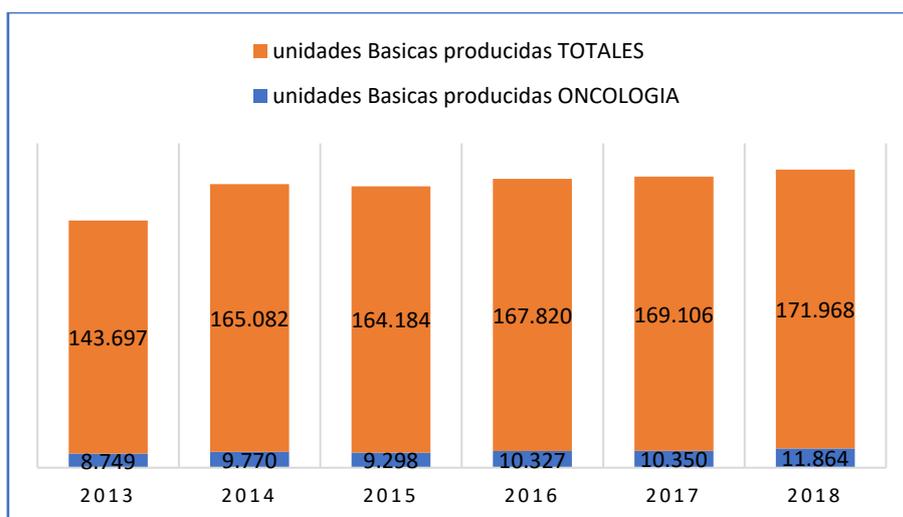


Figura 55. URV básicas producidas totales en el servicio de farmacia y las exclusivas del área oncológica.

Resultados

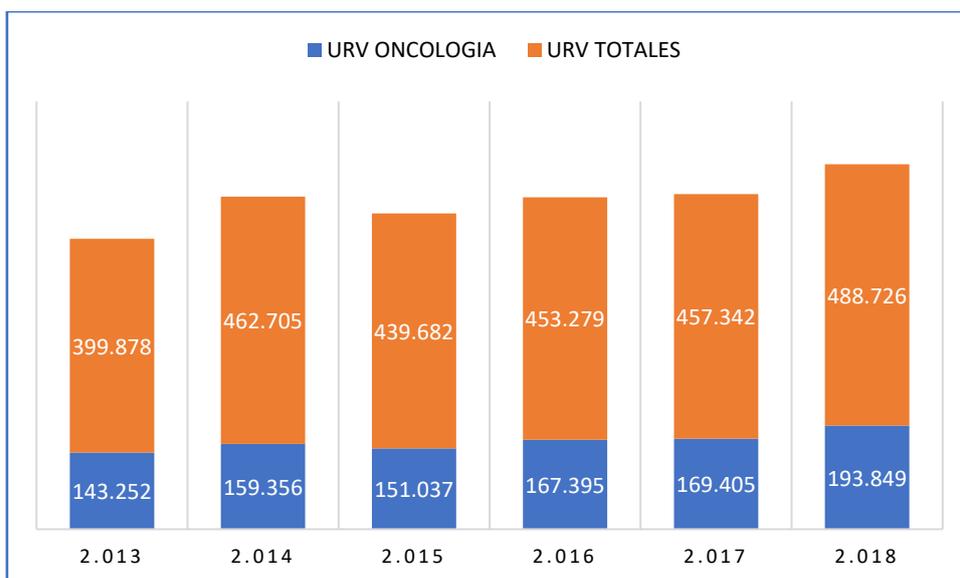


Figura 56. Valor de las URV en el servicio de Farmacias y las exclusivas del área oncológica.

En la tabla 54 se muestra el porcentaje de URVs producidas en cada una de estas 6 áreas especificadas anteriormente.

Las actividades más predominantes y con mayor relevancia en el servicio de farmacia son: la elaboración de quimioterapias (36%) y la dispensación (36%) con el mismo peso, seguido del resto de elaboración estériles y no estériles, la atención farmacéutica, la gestión y, por último, la investigación. No se realiza ninguna actividad asociada a la monitorización y a determinaciones analíticas ya que estas se llevan a cabo en el servicio de análisis clínicos.

Áreas del Servicio Farmacia	% URVs producidas
Gestión	5%
Dispensación	36%
Elaboración de quimioterapias	36%
Elaboración*	12%
Atención Farmacéutica	10%
Monitorización	0%
Investigación	1%

Tabla 54. Porcentaje de URVs producidas en las seis áreas del SF

* Nutriciones parenterales y formulas estériles y no estériles.

Resultados

En la tabla 55 se plasma el índice de complejidad total del servicio de farmacia y el índice de complejidad del área de preparaciones de oncología, resultado que se obtiene al dividir las URV producidas por el total de unidades básicas producidas.

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Índice de complejidad Total	2,78	2,80	2,68	2,70	2,70	2,84
Índice de complejidad Oncología	16,37	16,31	16,24	16,21	16,37	16,34

Tabla 55. Índice de complejidad total del Servicio de Farmacia e índice de complejidad del área de preparaciones de oncología por año.

El aumento de eficiencia obtenida a lo largo del estudio en el Servicio de Farmacia es del 12% ya que se pasa de una URV en 2013 de 1,30 a 1,16 en 2018. Dicha diferencia de 0,14 puntos dividida entre la URV final obtenida en 2018 (1,16) da como resultado ese 12%.

El incremento de la eficiencia obtenida a lo largo del estudio en el área de oncología es del 22%, ya que se pasa de una URV en 2013 de 1,05 a 0,86 en 2018. Dicha diferencia de 0,19 puntos dividida entre la URV final obtenida en 2018 (0,86) implicaría dicho porcentaje del 22%.

	2013	2018	Eficiencia %
Coste / URV (SF)	1,3	1,16	12%
Coste / URV (oncología)	1,05	0,86	22%

Tabla 56. Cálculo del porcentaje de eficiencia.

7. Discusión

7.1. Análisis del gasto oncológico

En nuestro estudio, se ha descrito un gasto total en el tratamiento oncológico exclusivamente de fármacos antineoplásicos por vía intravenosa de 30.319.221,24 euros en una población de 2.495 pacientes atendidos.

Durante los seis años en que se llevó a cabo el estudio, ha habido un incremento anual progresivo en la actividad relacionado directamente con el coste de la terapia. El coste oncológico ha representado el 62% del total del servicio de farmacia.

El crecimiento del gasto oncológico ha sido más del doble desde el inicio del estudio en 2013 hasta la finalización del mismo en 2018. Esta información está en línea con los datos del gasto farmacéutico hospitalario en nuestro país que, de forma global, pasaron en el mismo periodo de los 2.324 millones de euros a los 6.613 millones; señalándose así el alto impacto económico creciente en el área de la oncología ⁴⁶. De igual forma, este incremento notable se percibe en nuestro estudio tanto en el coste no ajustado como en el coste ajustado por paciente.

Los principios activos administrados han sido 61, de los cuales, el 75,4% fueron citotóxicos convencionales (46 fármacos), el 18,0% terapia dirigida (11 fármacos) y el 6,6% pertenecieron a la clase de inmunoterapia (4 fármacos).

Los dos fármacos más prescritos con un porcentaje similar son el 5-fluorouracilo (12,94%) y el paclitaxel (11,74%) ya que son la base de muchas de las terapias de cáncer colorrectal y de cáncer de mama respectivamente y que, además, representaron las neoplasias más frecuentes en nuestro estudio, con un 25% para el cáncer de mama y un 18% para el cáncer colorrectal. Estos fueron seguidos de bevacizumab, gemcitabina y oxaliplatino con un 6,30%, 6,29% y 6,21% del total respectivamente.

Discusión

Los fármacos con mayor impacto económico, bevacizumab, trastuzumab y pertuzumab pertenecían a la clase de la terapia dirigida y suponen un 23,28%, 15,93% y 8,53% respectivamente del total. Se observa a lo largo del trabajo de investigación como fármacos emergentes como el pertuzumab van adquiriendo más relevancia y peso al final del periodo, multiplicándose su uso y su coste por 25 desde 2013 hasta el fin del periodo de estudio en 2018.

Si profundizamos en cada clase farmacológica, observamos como en la correspondiente a la inmunoterapia prácticamente no hay pacientes hasta el año 2016, experimentando un salto muy notable en su uso a partir de ese mismo año, consolidándose y aumentando su prescripción en los siguientes. En los años previos a nuestro estudio, el uso de la inmunoterapia estaba representada en mucha menor medida, limitándose al empleo de interferón alfa en melanoma.

Con la irrupción de los anti CTL4 ipilimumab en 2014 y posteriormente con la introducción de los inhibidores anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab y más tarde de anti- PD-L1 atezolizumab, la estrategia terapéutica en algunas neoplasias ha dado un giro sustancial y se ha posicionado como gold estándar ¹⁵²⁻¹⁵⁴.

A nivel global del estudio que nos ocupa, la inmunoterapia representa el 14,42% del coste con tan solo el 1,8% de las preparaciones, pero al analizarlo por periodos de 3 años se constata, de forma muy notoria, que el número de pacientes ha aumentado 20 veces más durante el segundo periodo y que el coste de la inmunoterapia se ha multiplicado por 8,5.

Por otra parte, la clase farmacológica de los citotóxicos convencionales, conlleva en proporción un impacto inferior en el coste, contribuyendo en menor medida al gasto oncológico debido a que sus precios son más bajos por llevar multitud de años en el mercado y, consecuentemente, están a disposición los genéricos correspondientes. Estos están ampliamente incorporados en el arsenal terapéutico, con lo que implica una disminución

muy notable de los precios respecto a los fármacos de referencia. Solo son dos los fármacos que implican un mayor peso, el pemetrexed y paclitaxel unido a albúmina, fármacos exclusivos y cuyos periodos de patente continuaban vigentes en el periodo de estudio.

En nuestro trabajo de investigación se identifican 25 localizaciones tumorales que representan el 92% de los pacientes atendidos, el 94,5% de las sesiones realizadas y el 92,6% de las preparaciones elaboradas, por lo que se observa que prácticamente toda la actividad es oncológica, solo el 7,4% de las preparaciones se han elaborado para 197 pacientes hematológicos que han sufrido 23 procesos hematológicos. En 5 pacientes se dieron doble episodio oncológico y hematológico a lo largo de los seis años transcurridos en el estudio.

Al hacer el análisis del coste por paciente, llama la atención como se sitúa en primera posición el diagnóstico de *Primario desconocido*, esto es debido a la presencia de pembrolizumab principalmente, ya que el resto de los medicamentos administrados, carboplatino, etopósido y paclitaxel, tienen un coste muy inferior.

El segundo diagnóstico con un coste por paciente más elevado es el melanoma, debido a la irrupción de la inmunoterapia (ipilimumab y nivolumab) seguido de tumor cerebral por la presencia casi total del bevacizumab y del cáncer de mama.

Tanto el cáncer de mama como el colorrectal se han analizado con más detalle desde varios puntos de vista: por ser las patologías más relevantes en número total de pacientes atendidos (1.065, más 45% del total); por número de sesiones (18.058); por número de preparaciones (30.272) y por ser el de mayor impacto presupuestario, suponiendo su coste ajustado casi 16 millones de euros (más del 60% del coste que supone la totalidad de los tratamientos estudiados) y con una media de 15.870 euros del coste por paciente.

7.2. Medidas de contención del coste en el uso y preparación del medicamento

En el contexto de innovación oncológica se plantea la búsqueda de medidas para mantener el equilibrio entre el acceso a la innovación y la disminución del gasto presupuestario, desarrollando propuestas concretas en los centros hospitalarios y, alineados con este objetivo implícito, garantizar así la sostenibilidad del sistema. En este sentido, habrá que tener en cuenta factores como los de la eficacia, efectividad, calidad de vida y coste de los tratamientos ^{44,45}.

Dentro de las acciones dirigidas a mejorar la eficiencia en el ámbito del gasto farmacéutico hospitalario nos encontramos con estrategias de implantación de biosimilares que ayudan a regular el mercado introduciendo competencia y cuya principal aportación es abaratar los costes lo cual se traduce en mayor acceso a los medicamentos.

En realidad, el papel del farmacéutico en relación con los biosimilares no varía mucho de las obligaciones generales con cualquier otro medicamento, centrándose en garantizar el uso eficiente, adecuado y seguro de los mismos. Su contribución a la adherencia farmacoterapéutica y farmacovigilancia no deja de ser la misma que para otros medicamentos. En este sentido, y a lo largo de los años, se ha ido constatando un incremento en la entrada del biosimilar en los hospitales, pero siempre con una mayor presencia en los hospitales públicos en relación con los privados.

A pesar de que en la actualidad hay aprobados por la UE 67 biosimilares que corresponden a 18 principios activos, en nuestro estudio no se contempló dentro de la guía farmacoterapéutica ningún biosimilar ¹⁵⁵. Los únicos biosimilares oncológicos que existían en el periodo de estudio, eran el rituximab y el trastuzumab, que salieron al mercado en 2017. El motivo principal por el que no se introdujeron fue porque en el sector privado la introducción de los biosimilares es más lenta, al igual que sucedió con los genéricos.

Cierto es que la aparición de los biosimilares en el mercado introduce competencia y a menudo implica una bajada de precios entre sus competidores (producto original), ya sea porque la propia empresa farmacéutica decide

libremente bajar el precio o bien por normativas que obligan a igualar los precios al de referencia. Esto último es lo que sucede en España, donde según el Real Decreto-Ley 16/2012, el precio de los biológicos de referencia debe igualarse al precio más bajo de su correspondiente agrupación homogénea. Existen otras normas como el Real Decreto 177/2014 o el Real Decreto-Ley 1/2015 que también regulan estos conceptos ^{49,156,157}.

Sin embargo, la situación se inclina cada vez más por la introducción de los biosimilares en todos los sectores. En este sentido hay algún ejemplo en el que se ha establecido un acuerdo entre la Asociación Española de Medicamentos Biosimilares (BioSim) y la Fundación IDIS, entidad nacional que agrupa a instituciones y organizaciones en defensa y promoción de la Sanidad Privada, donde Biosim muestra de forma pública su adhesión al Manifiesto 'Por una Mejor Sanidad', que aboga por una "sanidad eficiente, equitativa, reformista y capaz de llevar a cabo estrategias que fomenten la innovación y la investigación responsable siempre en beneficio del paciente" ¹⁵⁸.

7.2.1. Dose Banding

Como hemos referido anteriormente, una de las estrategias en la preparación de tratamientos oncológicos para disminuir el gasto oncológico, es el *dose banding* o la estandarización de la dosis por rangos o bandas, que surge inicialmente como propuesta para reducir los tiempos de espera debido a la escasez de recursos y elevada carga asistencial, así como para optimizar la elaboración de quimioterapias y minimizar errores tanto en la prescripción como en la preparación ¹²⁷. En nuestro caso no teníamos problemas con el tiempo de espera, los pacientes estaban programados y citados de forma ordenada y el software de prescripción oncológica tenía unos parámetros introducidos que ayudaban y guiaban a situarlos en un día u otro en función del tratamiento prescrito para poder optimizar mejor los restos de los viales, por lo que no se generaban prácticamente dichas esperas.

Discusión

La ventaja que podría aportar este método en nuestro ámbito sería de cara a la elaboración, que al estar más estandarizada supondría invertir mucho menos tiempo, así como evitar los errores de dosificación asociados. Asimismo, en función de la estabilidad de los fármacos se podría permitir dejar hechas las preparaciones de un día para otro, lo que agilizaría el proceso y ayudaría a gestionar los recursos humanos. No obstante, el método aplicado de elaboración que se lleva a cabo en la cabina de seguridad es el de introducir diariamente en campana la medicación necesaria por cada paciente.

Teniendo en cuenta que la tendencia es ir hacia una medicina lo más personalizada posible en cuanto al enfoque del tratamiento y al ajuste de la dosis a sus medidas antropométricas, el hecho de aplicar *dose banding*, que tiene en cuenta los rangos de dosis y superficie corporal del paciente, añade un componente de variabilidad aleatoria que podría ser no deseado, ya que se sumaría el redondeo de la SC y el de la banda de dosis. En este punto, en nuestro centro se ha considerado que se necesita mayor evidencia clínica que permita la menor diferencia posible entre la dosificación individual y la estandarización respecto a los resultados terapéuticos antes de incorporar el *dose banding* a la práctica clínica habitual.

Otro de los problemas de la estandarización de dosis aparecería con aquellos fármacos con diferentes concentraciones, ya que se requeriría preparar muchas bandas o dosis estándar de estos medicamentos para que su preparación tuviera una buena relación de coste-beneficio.

Para obtener el máximo provecho del *dose banding*, lo ideal es crear unidades centralizadas multicéntricas de preparación de quimioterapias con el fin de incrementar la producción y con ello abrir, además, la posibilidad de generar económicas de escala. Adicionalmente la implantación de la robótica en estas unidades permitiría todavía más mejorar la eficiencia e incrementar la productividad.

Sería muy interesante poder insertar la información de las moléculas adecuadas para poder realizar *dose banding* en los sistemas electrónicos, de forma que al prescribirlas se conviertan directamente en dosis medias y sea él médico quien decida seguir con la prescripción estandarizada o anular dicha propuesta, existiendo también exclusiones automáticas en ensayos clínicos y/o pediatría ^{127,129}.

7.2.2. Redondeo de dosis en cáncer de mama y en cáncer colorrectal

El redondeo de la dosis o *dose rounding* que se aplica para gestionar y optimizar el resto de los excedentes que queda en los viales supone, efectivamente, una medida para disminuir el coste asociado a los tratamientos oncológicos, tanto con anticuerpos monoclonales y terapias biológicas que se dosifican por peso ¹³⁹.

Varias instituciones han implementado estas políticas descritas por la Hematological *on Pharmacy Association* (HOPA) que permite el redondeo de dosis dentro del 5% -10% de la dosis prescrita para tratamientos antineoplásicos biológicos y citotóxicos ^{139,145,159}. Estas políticas deben estar sustentadas por un consenso interdisciplinario de las especialidades implicadas, y los criterios que deben establecerse con el redondeo de la dosis, los porcentajes permitidos y los procesos a seguir también deben ser pactados, así como las excepciones que se consideren.

En nuestro caso, el acuerdo fue llevado a cabo con la gerencia del hospital y el servicio de oncología y se pactó aplicar como máximo un redondeo del 5% para evitar abrir un vial innecesariamente, se parametrizó esa regla numérica en el software de prescripción electrónica y se llevó un registro del ahorro que esta acción implicaba. Dicho redondeo no se aplicó a los ensayos clínicos del centro para no alterar las condiciones establecidas en el protocolo del ensayo.

Discusión

Los anticuerpos monoclonales que son los que representan un mayor impacto económico dentro del arsenal terapéutico, junto con otros agentes biológicos disponibles pueden redondearse al tamaño del vial más cercano que se encuentre dentro del 10% de la dosis prescrita; y por otro lado, cuando estos anticuerpos monoclonales tengan un componente citotóxico se recomienda que el redondeo de la dosis se aplique sobre los agentes citotóxicos ¹³⁸. En nuestro estudio el redondeo se realizó como máximo al 5% de la dosis prescrita en todos los antineoplásicos (anticuerpos monoclonales, citotóxicos y anticuerpos monoclonales con un componente citotóxico) y se dividió en 5 tramos de redondeo: del 0 al 1% del 1% al 2%, del 2% al 3%, del 3% al 4% y del 4% al 5%, analizándose todos los detalles de las dos neoplasias más importantes, (mama y colorrectal) tanto por ser las más relevantes por la actividad generada como por el coste que suponían.

La existencia de los cinco tramos se basa en describir un escalado de redondeo que era necesario aplicar para evitar abrir otro vial y, como no siempre se requería el mismo ajuste de redondeo, se clasificaron en esos tramos de porcentaje porque dependía de las medidas antropométricas del paciente y de la dosis que contenían las presentaciones. Siempre se aplicó un redondeo por debajo, es decir, se restaba ese porcentaje de la dosis prescrita, nunca se sumaba ese porcentaje a dicha dosis prescrita.

Se excluyeron del análisis las preparaciones de medicamentos que pertenecían a ensayos clínicos, a presentaciones orales y subcutáneas y a las presentaciones en dosificación fija.

En mama se aplicó el redondeo al 20,13% de las preparaciones y en colon y recto al 15,99% de las preparaciones, dichos porcentajes están relacionados con el mayor número de preparaciones elaboradas. En mama fueron 15.449 frente a 14.823 correspondientes a cáncer colorrectal, esas 626 preparaciones de diferencia podrían justificar ese mayor porcentaje en mama.

Discusión

Respecto a los fármacos redondeados, en mama se realizó en 18 principios activos de los 20 fármacos que se utilizan. Los únicos que no se pudieron redondear fueron la presentación de trastuzumab subcutáneo y de pertuzumab en dosis fijas. De los 18 principios activos, 16 eran citotóxicos y 3 de terapia dirigida. Uno de los citotóxicos se consideró como misceláneo por ser un fármaco fuera de indicación que se cursó el uso compasivo correspondiente.

Respecto a colon-recto, se redondeó en 10 principios activos, de los cuales 4 eran terapia dirigida y el resto citotóxicos. También se incluyó un grupo misceláneo compuesto por siete principios activos, con muy poca presencia en la prescripción pero que respondían a usos compasivos cursados a lo largo del estudio, y al considerarse fuera de indicación en colon y recto no se estudiaron de forma individual.

Analizando la distribución del redondeo por tramos entre el 1% y el 5% dentro de la neoplasia de mama, se observó una distribución bastante homogénea dentro de los 5 tramos diferentes, tal y como se muestra en resultados.

La tendencia a redondear las dosis en ambas neoplasias fue disminuyendo a lo largo del estudio, es decir, cada vez, se redondeaban menos preparaciones respecto al total. En mama concretamente el número de preparaciones no redondeadas aumentó con el tiempo debido al mayor número de pacientes que se atendían cada año, en 2018 se trataron 87 pacientes más que en 2013. Sin embargo, al realizar una evaluación relativa de las dosis redondeadas respecto al total de las preparaciones, comparando el porcentaje de preparaciones con o sin redondeo, se observó una tendencia a la baja donde se mostraba que cada año se realizaba menos redondeo, así, por ejemplo, en octubre de 2018 se redondearon el 12% de las preparaciones cuando en 2013 se redondeaban a picos del 30%.

Los motivos principales que explican esta tendencia a la baja es la introducción del trastuzumab SC en el año 2016, lo que implica una disminución de las preparaciones y en consecuencia del redondeo del trastuzumab endovenoso y la mayor presencia en la prescripción del pertuzumab, por tratarse de un medicamento que se prescribe en dosis fijas o *Flat dose* y por ello no puede

generar redondeos. Así pues, se pasó en 2013 de 9 preparaciones de pertuzumab a 285 en 2018.

Si analizamos el tema del trastuzumab SC, en 2016 y 2017 se evidencia un aumento considerable de su prescripción que empezó a decaer en 2018 debido a que se retomó de nuevo la prescripción de la presentación endovenosa por la ventaja económica que aportaba realizar la gestión de viales.

En cáncer colorrectal esa tendencia a la baja también es notoria, en este caso los motivos principales estaban justificados por la disminución en la prescripción de algunas presentaciones comerciales concretas utilizadas en la elaboración de los tratamientos. Así pues, se constató que en fármacos como el irinotecan con una dosificación base de $180\text{mg}/\text{m}^2$ y con las presentaciones existentes en el mercado de 40 mg y 80 mg, se generaban redondeos, y se prescribió más los primeros años del estudio. Lo mismo sucede con el fluorouracilo en bolus y con el cetuximab. Otro factor que influyó fue el del fluorouracilo en bomba, aparte de ser el fármaco más prescrito del estudio (13%), el número de preparaciones fue disminuyendo considerablemente cada año, pasando de 1079 en 2013, 1090 en 2014, 905 en 2015, 882 en 2016, 658 en 2017 y 851 en 2018. Además de esa tendencia a la baja en el número de preparaciones, también coincide que es el fármaco en el cual menos redondeos se ha obtenido en el estudio (2,21%). Este resultado es coherente ya que se preparan las bombas con la presentación más grande del mercado, un vial de 5000mg lo cual genera menos redondeos.

También en la literatura se han presentado estudios sobre el redondeo de dosis en anticuerpos monoclonales como el rituximab, bevacizumab, trastuzumab, cetuximab, ipilimumab y gemtuzumab, donde se han concretado el impacto del redondeo de dosis en costes y la eliminación de desperdicios de medicamentos^{130,160}. No se han estudiado, no obstante, de manera directa las consecuencias del redondeo de dosis en la efectividad del producto. Así como tampoco lo hemos analizado nosotros por considerar la dificultad que representa la evaluación de resultados en salud en pacientes con cáncer.

Discusión

Nuestros redondeos se han llevado a cabo en todas las patologías, ya que el redondeo se aplicaba a todos los fármacos susceptibles para ello, sin embargo, la medición y el análisis se hicieron en las dos neoplasias expuestas anteriormente. Dentro de estos fármacos de terapia dirigida nuestro redondeo fue principalmente en bevacizumab, trastuzumab y en cetuximab. No se disponía de tratamientos con gemtuzumab, y no se llegó a analizar detalladamente el caso del rituximab por ser hematológico, aunque la dosificación de 375mg/m² se ajusta bien con las 2 presentaciones comerciales existentes (100 y 500 mg) por lo que probablemente no requirió redondeo. En el caso del ipilimumab, con el que se trataron 19 pacientes en el estudio (90% melanoma), no se requirió realizar un redondeo al tamaño mínimo del vial que era la presentación de 50 miligramos, en todos los casos fueron necesarios como mínimo 2 viales.

En la literatura existen estudios con redondeo sobre la cantidad del vial más cercano si la dosis redondeada está dentro del 10% de la dosis prescrita. En un estudio publicado en 2011, se obtuvo un ahorro de 24.434 dólares en un periodo de 3 meses para tres agentes anticancerosos biológicos cuando el redondeo se había realizado dentro del 10% citado ¹³⁵. En nuestro caso el ahorro conseguido para el total de los fármacos exclusivos de cáncer de mama y de colorrectal, tanto biológicos como citotóxicos, fue de 528.462 euros con seis años de estudio y teniendo en cuenta como máximo el 5% de la dosis redondeada.

En otros estudio donde se constata el redondeo sobre la cantidad del vial más cercano, si la dosis redondeada estaba dentro de entre el 5 y el 10% de la dosis prescrita, se estimaron ahorros anuales en *bevacizumab*, *trastuzumab* y *cetuximab* de 181.944 dólares para una reducción de la dosis de un 5% y de 337.755 dólares si la dosis redondeada hubiera sido del 10% ¹³⁶. En nuestro estudio aplicando el redondeo máximo del 5%, obtenemos un ahorro con trastuzumab de 139.825 euros, con cetuximab de 68.843 euros y con bevacizumab de 171.197 euros, por lo que la suma de los 3 sería de 379.865 euros, cifra superior a la reportada ya que no se llegó al límite del 5% de redondeo.

En otra investigación llevada a cabo solo con ipilimumab se demuestra, redondeando sobre la cantidad del vial más cercano con la presentación de 50 mg, un potencial de ahorro de costes al gestionar el excedente de medicamento ¹⁶¹. En nuestro caso, como queda referido anteriormente, no se llegó a analizar el redondeo y, como consecuencia, tampoco el supuesto ahorro obtenido con ipilimumab. No obstante, se deduce que sería mínimo, dado lo expuesto anteriormente y, también, por solo haber sido tratados 19 pacientes en todo el estudio representando el 2,58% del coste de la terapia antineoplásica.

Respecto al redondeo de dosis en la quimioterapia citotóxica, la HOPA se inclina por recomendar que los agentes tradicionales citotóxicos se evalúen para el redondeo de la dosis entre el 5%-10% de la dosis prescrita, que en ningún caso significará impacto negativo alguno sobre la seguridad del paciente ni de la eficacia de la terapia ¹³⁹. En la misma línea que con los anticuerpos monoclonales, no se ha llegado a medir el impacto en salud de dicho redondeo.

Es cierto que el redondeo de las dosis asociadas a la quimioterapia citotóxica tradicional no ha sido excesivamente estudiado porque, en realidad, el objetivo final del redondeo es la obtención de ahorros, y el coste en esta clase farmacológica es muy inferior al de los biológicos de terapia dirigida. De todos modos, a pesar de no haberse publicado muchos estudios sobre el tema, existe bastante consenso en la práctica clínica habitual en cuanto a poder aplicar un margen en el redondeo del 5% para los fármacos citotóxicos ^{139,145,162}.

En 2019 en la Clínica Mayo fue realizado un estudio semestral donde desarrollaron y consensuaron unas reglas de redondeo dentro de la prescripción electrónica para todos los agentes antineoplásicos al tamaño del vial más cercano. En el caso en el que el redondeo daba como resultado que la dosis estuviera dentro del 10%, el resultado de ahorros obtenidos era de 7.284.796 dólares (en biológicos, 5.727.402 y en citotóxicos 1.557.394). En el estudio se administraron aproximadamente 40.000 preparaciones y se evitaron abrir 9.814 viales de los cuales 5.329 fueron agentes biológicos y 4.485 citotóxicos ¹⁶⁰. En nuestro estudio, el número de envases gestionados aplicando el 5% máximo fue de 4.147 en mama (65%) y en colon-recto de 5.825 (74%) de un total de 30.272 quimioterapias preparadas (15.449 de mama y 14.823 de colon-recto) y supuso un ahorro de 528.462 euros. Esa gran diferencia corresponde, entre otros

factores, a la aplicación del 10% respecto al 5% en nuestro caso, así como el elevado precio de los medicamentos oncológicos en EEUU respecto a los precios en España.

Ahora bien, para realizar el cálculo hipotético de aplicar el redondeo a todas las preparaciones de quimioterapias, no se puede tener en cuenta el hecho de que se dejan de abrir viales, es decir el ahorro que se obtiene por dejar de abrir un vial, por lo que lo más afinado y ajustado es hacer un redondeo por miligramos. Así pues, comparando el resultado de ahorro obtenido (los mencionados 528.462 euros), evitando abrir viales y aplicando el redondeo de un 5% máximo con el ahorro que se obtendría, si se ajusta exclusivamente a los miligramos ahorrados (93.272,84 euros), el ahorro sería muy inferior, es decir, habría una diferencia de 435.189 euros en contra. Esta cifra teórica, muy inferior a la obtenida realmente, es debida a que al calcular el coste por miligramo exacto no estamos teniendo en cuenta los viales ahorrados o no abiertos, sino que solo se tiene en cuenta el coste de los miligramos que nos ahorramos exclusivamente, de la otra forma un vial tiene el total de los miligramos del envase y ahorrar una unidad supone el 100% de los miligramos de ese envase.

Siguiendo el mismo razonamiento de ajuste por miligramos, ya que no se puede realizar de otro modo, al no tener los datos reales, en el caso hipotético de aplicar el redondeo del 5% a todas las preparaciones realizadas en ambas patologías, el resultado sería de 900.555 euros, mientras que si se aplicara el 10% el cálculo teórico alcanzaría la cifra de 1.801.108 euros. Estos resultados si están más alineados con los descritos en la literatura que aplican los mismos porcentajes de redondeo ^{136,160}.

Actualmente, se plantea ya la aplicabilidad alrededor de un 5%-10% y su implantación en varios escenarios, es decir, discerniendo si el tratamiento del paciente tiene un fin curativo o paliativo. Esto requiere un análisis exhaustivo por parte de las instituciones y tener claro que los softwares de prescripción electrónica han de incorporar la funcionalidad de discernir los estadios de los pacientes, así como la indicación del tratamiento para poder aplicar dichos porcentajes, ya que muchos de los fármacos se utilizan indistintamente en ambas situaciones.

Este requerimiento técnico es factible, pero no es tan sencillo obtener esa información, por lo que incorporar herramientas de *healthcare analytics* serían una alternativa válida, e incluso más fácil de incorporar para clasificar, analizar y visualizar los pacientes de forma ágil y práctica en tiempo real y poder aplicar el porcentaje de redondeo correspondiente. También podría derivar en un problema ético el hecho de intentar tratar a un paciente de forma diferente en función de que el estadio de su enfermedad esté relacionado con una baja esperanza de vida, pero lo cierto es que la sociedad necesita una sanidad sostenible para poder seguir disfrutando de ella independientemente del poder adquisitivo de las personas y la única vía es la plena incorporación de la cultura de la eficiencia en cuanto a los recursos utilizados en el cuidado de la salud teniendo siempre presente el coste de oportunidad.

En esta línea, y aunque se espera que el impacto del redondeo de la dosis en la progresión de la enfermedad y la supervivencia general no sea influyente, pocos trabajos han evaluado esta cuestión y menos a largo plazo ¹³⁹. Sigue siendo limitante la medición de los resultados en salud ya que es la clave para poder comparar la efectividad y también la eficiencia de las distintas alternativas en condiciones reales de uso, más allá de las condiciones ideales en las que se realizan los ensayos clínicos controlados.

En nuestro estudio, tampoco hemos podido analizar información sanitaria como la Supervivencia Global o Supervivencia Libre de Progresión, por no disponer del registro adecuado en los años del estudio para obtener esa información, ni tampoco de la funcionalidad de soporte a la prescripción en el sistema enfocada a obtener y registrar ese dato. Constatadas estas limitaciones, sería muy interesante poder llevar a cabo nuevos estudios orientados al registro y medición de RS y así, además de objetivar el impacto en salud de las diferentes alternativas en condiciones reales de uso, también poder determinar cómo influyen los porcentajes del redondeo en la evolución clínica del paciente en cada una de las alternativas y localizaciones.

Otra limitación para tener en cuenta respecto al redondeo de las dosis, es la de que se podría incurrir en un incumplimiento de protocolo; para evitarlo, se vuelve

de nuevo a insistir en lo importante que es disponer de herramientas informáticas (como sí las tuvimos disponibles en nuestro caso) que ayuden a detectar reducciones de dosis por toxicidad, por disminución de peso o por redondeo, aplicando las reglas o normas consensuadas y, así, poder detectar que el sumatorio de todas ellas pueda incurrir en una reducción de dosis no deseada.

7.2.3. Fraccionamiento y Optimización de viales

La implantación de esta medida permite una mayor optimización del consumo de determinados fármacos generando ahorros económicos para los hospitales y para el conjunto del sistema.

Esta práctica está bastante consolidada en los hospitales de España, en una encuesta realizada a 158 hospitales españoles, se evidenció que se realizaba optimización y redosificación de los medicamentos de alto impacto y coste económico en el 88% de los hospitales, pero solo un 33% llevaban a cabo acciones de medición rigurosas y el registro pertinente para saber el impacto real del ahorro ⁴⁶.

Uno de los hospitales que desarrolla esta práctica de medición de sus ahorros por este concepto es el hospital Gregorio Marañón de Madrid que basa su modelo en una elaboración centralizada de fármacos de alto impacto, incluyendo a los tratamientos oncológicos. Este hecho implica unos ahorros alrededor del 8% de su gasto en farmacia, lo cual supuso unos 7 millones de euros solamente durante 2019 ⁴⁶. Si lo comparamos con nuestro estudio, estamos muy por debajo ya que, por un lado, el resultado que publican corresponde a todos los medicamentos biológicos que prepara el servicio de farmacia y no solamente incluyen los antineoplásicos. Además, cabe añadir que dado el volumen de pacientes y el hecho de poder agrupar la preparación de tratamientos con el mismo agente antineoplásico que van a recibir esos pacientes, implica una mayor eficiencia de cualquier resto en los viales ya que siempre se puede manejar la presentación más grande.

Nuestro estudio solamente está enfocado a tratamientos antineoplásicos, además es un hospital mucho más pequeño, se prepara individualmente cada tratamiento para cada paciente, introduciendo en cabina las presentaciones que

se adaptan a las dosis individualizadas y que se ajustan a la presentación con menor dosis disponible para evitar al máximo el desperdicio y eliminación de desechos. A título orientativo, el número de pacientes atendidos en el Gregorio Marañón es de 66.061 según la memoria publicada de 2018 y en nuestro caso en el mismo año se atendieron a 17.062 pacientes.

En nuestro trabajo obtenemos un ahorro por el fraccionamiento de viales de 1.114.186 euros con 38 principios activos, donde el 65% del ahorro es debido a componentes de TD sobre todo a trastuzumab y bevacizumab. Este resultado es coherente ya que son fármacos utilizados en el cáncer de mama y colorrectal, las neoplasias más prevalentes en nuestro estudio.

A diferencia de los hospitales del sistema público, en los hospitales privados, tal como se menciona anteriormente, siempre se factura los tratamientos directamente a las aseguradoras o al paciente si es privado, a PVP IVA, en vez de a precio de coste. El resultado obtenido en nuestro estudio en PVP IVA es de 1.581,879 euros, lo que deja un margen de beneficio neto de 467.693 euros. No es un margen excesivamente elevado, debido a que los fármacos que pertenecen a terapia dirigida e inmunoterapia tienen márgenes muy bajos al considerarse muchos de ellos fármacos innovadores y ambas clases farmacológicas representan el 82% del gasto oncológico.

En consecuencia, el fraccionamiento de viales es una forma de buscar la eficiencia con fármacos cuya presentación comercial no se ajusta a la dosis requerida, permitiendo obtener ahorros económicos. Pero a pesar de que es una práctica empleada por muchos hospitales, la cultura de la medición de ahorros no está extendida, por ello en nuestro trabajo se plantean indicadores de monitorización y seguimiento de su impacto.

A la hora de calcular los indicadores para monitorizar la optimización del proceso de fraccionamiento y excedentes de los viales, se debe tener en cuenta que estos indicadores se deben calcular a partir de principio activo y no del medicamento, ya que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones. Tampoco se contempla el diagnóstico para la cual se prepara, ya que lo que prevalece es la eficiencia en el proceso farmacotécnico de elaboración de las quimioterapias y se agrupan pacientes con diferentes

diagnósticos pero que llevan prescritos el mismo fármaco. De hecho, en el momento de programar los pacientes para recibir su tratamiento quimioterápico nuestro sistema informático está configurado de forma que, en función del tipo de patología y fármacos a administrar, se les asignaban unos días determinados de la semana. El propio programa sugería al médico prescriptor un cambio de día en los casos necesarios, teniendo en cuenta que cada esquema estaba definido con un margen de +/- 2 días.

Uno de los indicadores desarrollados es el que denominamos *Factor de Eficiencia* (FE), que tiene en cuenta la cantidad ahorrada y la cantidad ahorrada ideal; es decir la obtenida si dispusiéramos de una situación ideal, sin que influyeran en el mismo, factores como las estabilidades fisicoquímicas de los principios activos o las programaciones de los tratamientos en función del día de la semana que se administran en el hospital.

El factor de eficiencia obtenido en los seis años del estudio es de 0,43, el cual surge de la suma de todos los FE de los principios activos y de cada año calculado. Así pues, si calculamos el FE por cada principio activo se observa que el bevacizumab se optimiza todo lo máximo posible, mientras que el trastuzumab se optimiza en un 63%. Esta diferencia es debida a factores de estabilidad fisicoquímicos, una vez preparada las mezclas. Trastuzumab solamente tiene un margen de 48 horas de estabilidad una vez diluido, mientras que bevacizumab dispone de 10 días de estabilidad diluido (ver anexo 1). Es por ello por lo que es determinante el día de la semana en el que se prepara la mezcla, sustentado en la estabilidad que tiene el componente una vez diluido.

En este análisis se descontaron, y no están contemplados, los tratamientos con docetaxel, vinorelbina y gemcitabina, porque desvirtuaban el comportamiento del resto de componentes, debido a que requieren reconstitución y al reconstituirlos existe un sobrellenado considerable que hace que haya mayor número de viales ahorrados de los que serían necesarios en función de la prescripción.

Discusión

Este indicador, nos da una idea de cuánto se puede llegar a optimizar la gestión de un componente y permite realizar un mejor seguimiento del proceso de optimización. Cuanto mayor sea el número resultante mejor optimización de ese principio activo se está realizando.

Hemos mostrado como para los cuatro principios activos que suponen un mayor ahorro en la GV (trastuzumab, bevacizumab, nivolumab y paclitaxel/albumina), al aumentar la cantidad prescrita mejora el factor de eficiencia y como consecuencia se obtiene un mayor ahorro.

El otro indicador planteado es el grado de optimización de Principio Activo (GOPA) que es el cociente entre la cantidad (mg) realmente consumida y la cantidad (mg) consumida sin realizar gestión de viales

En este caso, nos interesa que este indicador sea lo más bajo posible ya que de esa forma da una idea del grado de optimización de un principio activo, pero no es útil para el seguimiento en un periodo de tiempo debido a que el resultado, en general, es muy cercano a 1, tal y como se observa y, por tanto, no se perciben prácticamente diferencias.

Si analizamos los 4 principios activos anteriores que representan el 80% del ahorro se observa que el indicador GOPA no es útil para medir la variación de la eficiencia en la gestión de viales.

Relacionado con el tema de la estabilidad, en el estudio se lleva a cabo un análisis exhaustivo en los 4 fármacos en el momento de la prescripción y programación relacionada con el día de la semana que se administra el fármaco. El propio programa informático gestionaba la cita teniendo en cuenta esas estabilidades, y aparecía un mensaje de recomendación del día de prescripción para optimizar los viales, cuando se programaba en una fecha que no era la más indicada.

El día de la semana en el que se administra el fármaco es importante solo si el fármaco tiene una estabilidad fisicoquímica reducida como sería el caso de trastuzumab (48h) o paclitaxel albumina (24h) por lo que, en esos fármacos, tiene mucha más relevancia una buena gestión de las agendas de hospital de día en comparación con los que no tienen un margen de estabilidad tan corto.

Discusión

Nos encontramos que el trastuzumab en un 9,42% fue prescrito y preparado el viernes y que en el caso de paclitaxel albumina en un 9%, lo que implicaba que en esos casos no se podía gestionar ningún vial ya que parecía por temas de caducidad al estar cerrado el hospital de día durante el fin de semana. El hecho de que a veces no se pudiera influir en la programación de los días de la semana venía determinado por situaciones especiales de los pacientes y/o del propio facultativo.

La medida para valorar el consumo de los antineoplásicos, aparte de la unidad física del envase, correspondió a los *miligramos*, en oncología no existe como tal el concepto de las DDD (Dosis Diaria Definida) estandarizado para todos los fármacos antineoplásicos como sucede con otro tipo de medicamentos como, por ejemplo, con los antibióticos.

En el área oncológica únicamente se han establecido para los inhibidores de la proteína quinasa en el ATC L01E, pero no se han establecido DDD para sustancias clasificadas en ATC al tercer nivel L01A, L01B, L01C, L01D, L01F o L01X. Esto se debe al uso altamente individualizado y a los amplios rangos de dosificación. Las dosis utilizadas difieren sustancialmente debido a la elevada variabilidad tanto de las neoplasias como de su gravedad y el uso generalizado de la terapia combinada ¹⁶³. En algunos países el consumo de los agentes antineoplásicos se mide en gramos. Esto ha sido recomendado como un método para ser utilizado internacionalmente para algunos agentes en particular ¹⁶⁴.

Existen elementos emergentes que pueden hacer disminuir el reaprovechamiento de viales, uno de ellos es la apuesta de la industria farmacéutica y la sociedad por terapias antineoplásicas con vía de administración oral, otra es la dosificación por dosis fijas en vez de dosis personalizadas y también el hecho de introducir presentaciones subcutáneas en lugar de endovenosas.

Actualmente la forma más habitual de administrar la quimioterapia es la intravenosa, que obliga al paciente a acudir al hospital e incluso a veces a permanecer ingresado mientras dura el tratamiento. Esta forma de

administración resulta, a menudo, un factor de estrés que se añade al que la enfermedad provoca en el paciente, además de la posibilidad de sufrir los problemas derivados de la propia infusión intravenosas. Paralelamente, los tratamientos por vía oral pueden suponer un indudable ahorro en el gasto sanitario al reducirse considerablemente la necesidad de recursos asistenciales. Por todo ello, las líneas de investigación oncológica más activas dirigen desde hace años sus esfuerzos a desarrollar análogos orales de los agentes antineoplásicos.

Aunque el tratamiento oral no está siempre indicado, este se posiciona como preferente sobre el intravenoso en dos situaciones muy concretas: como terapia que sigue a la cirugía y, en los casos de enfermedad avanzada, como tratamiento paliativo, en el que prima como objetivo terapéutico el control de los síntomas y el bienestar del paciente.

Respecto a los dos fármacos que existen en el mercado con vía de administración SC, el rituximab y el trastuzumab, en nuestro estudio hubo prescripciones de rituximab SC (11,4%), y de trastuzumab SC (29,0%).

Obviamente esto implicó un menor ahorro en ambos componentes por el concepto de la vía de administración.

El otro factor que puede influir en la menor necesidad de aprovechamiento de viales es la tendencia a dosificar en dosis fijas o *flat dose*.

Tenemos dos grandes ejemplos en la inmunoterapia de cambio en la dosificación en los estudios clínicos con pembrolizumab y nivolumab , donde en los últimos años las agencias reguladoras han autorizado el cambio a pautas de dosis fija, independientes del peso corporal, basándose en estudios farmacocinéticos y de monitorización terapéutica ^{165,166}.

Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas medias de nivolumab en el estado de equilibrio cuando se administran dosis fijas de 240 mg cada dos semanas o de 480 mg cada cuatro semanas son muy parecidas a las observadas al administrar la dosis de 3 mg/kg cada dos semanas utilizadas en los estudios

Discusión

que dieron lugar a la aprobación del fármaco ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. De la misma forma se han llevado a cabo estudios con pembrolizumab que han demostrado una eficacia equivalente con dosis basadas en el peso entre 2-10 mg/kg, pero el objetivo principal era comparar el impacto económico de una dosificación personalizada frente a una dosificación fija de 200 mg en primera línea de cáncer pulmón no microcítico y cuyo resultado fue el ahorro superior a los 825,6 millones de dólares anuales en los Estados Unidos ¹⁴⁸.

Las primeras indicaciones de pembrolizumab para melanoma metastásico (Keynote-006 y Keynote-002) y para cáncer de pulmón no microcítico avanzado como tratamiento de segunda línea (Keynote-010) fueron las primeras dos indicaciones aprobadas a la dosis de 2 mg/kg al demostrar un beneficio clínico vs el tratamiento convencional de quimioterapia. En 2014 se introdujo en el desarrollo clínico la nueva dosis de 200 miligramos cada 3 semanas (Q3W). En el ensayo clínico de pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico avanzado en pacientes con alta expresión de PD-L1 (Keynote-024) ya se aprobó a una dosis fija de 200 miligramos Q3W (2018), dosis a la que demostró una clara superioridad en el ensayo clínico vs. tratamiento con quimioterapia.

La modificación de la dosis se hizo en base a un modelo farmacocinético de acuerdo con el cual la dosis de 200 miligramos Q3W mostraba exposiciones consistentes a las obtenidas con la dosis por peso (2 mg/kg Q3W).

A partir de entonces todo el desarrollo clínico de pembrolizumab posterior al Keynote-024 se realizó a la dosis de 200 miligramos Q3W, por lo que no hay evidencia disponible para conocer la eficacia de la dosis por peso vs la dosis fija y actualmente figura esa dosis en todas las indicaciones (desarrollo en ensayos en más de 30 tumores y en más de 1.000 ensayos clínicos- más de 125 de éstos son con población española).

El cambio de dosis les aportaba ventajas, no solo en el campo económico sino también les permitía unificar las dosis para todas las indicaciones en Ficha Técnica sin evidenciar distintos grados de toxicidad y simplificar el régimen terapéutico, reduciendo el riesgo potencial de errores en la dosificación tanto en la preparación que no requería reconstitución del vial, como en la administración ya que en ambos casos se administraba en 30 minutos.

7.3. Unidades Relativas de Valor

En 2001 surge el *Catálogo de Productos y Facturación*, con el fin de optimizar la gestión de los SF donde se relacionaba todas las actividades llevadas a cabo, con un valor de URV asignado en base a la ponderación de los recursos utilizados, básicamente personal y tiempo, sobre cada actividad individual, considerando la unidad relativa de referencia la línea de dispensación en dosis unitarias, a la que se le asignó el valor 1. De esta forma, se podía medir la producción de la actividad sin tener en cuenta el coste del medicamento, así como obtener el grado de complejidad de cada SF y poder cuantificar su eficiencia ¹⁵⁰.

Es una unidad de medida normalizada, que permite la comparación entre distintos procesos o servicios, que de otra forma no podría ser realizada. Las URVs requieren ser complementadas con indicadores de calidad, aunque son muy útiles para valorar la actividad de los servicios intermedios, en términos de productividad y eficiencia, no se pueden valorar aisladamente. Aunque algunos autores consideran que puede llegar a ser algo irreal el hecho de adjudicar un valor a una actividad, se considera una forma aceptable de gestión clínica ¹⁶⁹, especialmente cuando no se dispone de un sistema preciso de contabilidad analítica. Además, también debe tenerse en cuenta que lleva implícita una variabilidad elevada tanto por la actividad en sí como por las personas que registran las actividades. Por ello es necesario una buena comunicación interdisciplinar y aplicar una correcta metodología en la actuación.

Una de las grandes ventajas de la utilización de las URV es que consigue transformar tiempo de dedicación (personal ya sea técnico y/o facultativo) en coste económico y poder comparar resultados entre diferentes servicios o secciones.

El análisis de costes por medio de las URV permite analizar los gastos, redistribuir el personal y/o los recursos disponibles ¹⁷⁰. En nuestro trabajo se observó que a lo largo del estudio se fue aumentando la actividad y las URVs producidas, pero se mantenían en cambio bastante constante los recursos utilizados. El coste de nuestra URV de media fue de 1,24 en consonancia con otros estudios similares ¹⁷¹.

Dentro de la estructura de costes, han tenido en cuenta la suma del coste de personal, funcionamiento, estructurales y el de utilización de otros servicios. En nuestro estudio solo se ha considerado el coste de RRHH, dado que tal y como propone el trabajo realizado conjuntamente entre el Insalud y la SEFH supone aproximadamente el 80% del total ¹⁵⁰.

En nuestro trabajo, las dos áreas que han demostrado ser las que aportan un mayor peso en tiempo y dedicación son a igual porcentaje, la elaboración de quimioterapias y la dispensación de medicamentos, cada una de ellas con un 36%. En cambio, un área casi insignificante (1%) es la correspondiente a la investigación ya que prácticamente no había ensayos clínicos y otra área inexistente es la de monitorización y determinación analítica, debido a ser derivada al servicio de análisis clínicos.

Respecto a la eficiencia, observamos que en nuestro caso se alcanza un incremental en la eficiencia del 12% en el SF y del 22% en la farmacia oncológica, comparado con otros estudios que también calculan su eficiencia, nuestros resultados están alineados en el caso de la farmacia oncológica (23,8%) pero muy por debajo a nivel de la farmacia general, debido a que el estudio citado incluyó una renovación tecnológica, incorporando sistemas automáticos de dispensación de medicamentos ¹⁷¹. Este punto justamente es algo controvertido y una limitación de las URVs ya que se le otorga el valor de la unidad a la URV, a la dispensación de una línea en dosis unitaria, pero no tiene el mismo valor implícito dispensar con el modelo manual de *Sistema de Distribución en Dosis Unitaria* que con la dispensación automática, o semiautomática, o simplemente tener implantado la prescripción electrónica frente a aquellos servicios de farmacia que transcriben y no disponen de ella.

Es muy notable la diferencia en el incremento de eficiencia conseguido en la farmacia general respecto a la oncológica. Aunque ambas han mejorado a lo largo de los seis años del estudio, en el área de oncología se ha obtenido un incremento del 22%. Esto es debido al incremento de la actividad oncológica de los últimos tres años principalmente, manteniendo así los mismos recursos. Al analizar la complejidad de la actividad, se demuestra que, a pesar de haber aumentado la actividad, se ha mantenido prácticamente constante, lo que

Discusión

significa que las preparaciones elaboradas siempre tuvieron una dificultad o complejidad similar.

Se evidenció que, con la estructura y el modelo organizativo en la farmacia oncológica, el coste real de RRHH estaba un 5,3% por debajo del coste teórico que le correspondería en base a las unidades de valor producidas, dicha constatación apoya la conclusión de una mayor eficiencia en cuanto a la forma de trabajo.

Producir una URV en el área oncológica costaba 0.99 teniendo en cuenta el coste real, pero si se calcula con el coste teórico, el valor fue de 0.94, lo que se traduce en que nos cuesta un 5,3% menos de la teórica.

Otra de las limitaciones de la metodología de la URV es disponer de un buen sistema de información y de gestión de la información para obtener la mayor precisión posible, tener acceso a todo ello y dedicar tiempo del personal a registrar toda la actividad. Se trabaja en entornos que todo aquello que no está registrado, no se puede medir y por lo tanto es como si no existiera.

8. Conclusiones

Conclusiones

1) El modelo aplicado focalizado en la optimización del proceso de la preparación de tratamientos antineoplásicos ha contribuido a la eficiencia de dicho proceso.

1.1) El impacto de este modelo es especialmente relevante en los antineoplásicos de elevado coste y que se dosifican en función de las medidas antropométricas (peso o superficie corporal) y en menor medida, aquellos con un coste inferior, por lo que la introducción de los genéricos y en los últimos tiempos los biosimilares hace que el impacto del modelo sea menor. Este modelo no es aplicable en aquellos antineoplásicos que tienen una posología de dosis fija o su presentación es vía oral o subcutánea.

1.2) Los subprocesos internos especialmente útiles y eficientes en el modelo han sido: la gestión o fraccionamiento de viales y el redondeo de la dosis a un máximo del 5% (*dose rounding*) al tamaño del vial más cercano.

1.2.1) **La Gestión de Viales**, entendida como el resultado de aprovechar los restos que quedan en los viales, ha supuesto un ahorro de 1.114.186,04 euros en el periodo comprendido y un 3,6% del total del gasto oncológico en los seis años (30M). Se aplicó a 38 principios activos de los 61 que se analizaron en el estudio. Prácticamente el 80% del ahorro en costes se ha debido a cuatro componentes que por orden de mayor a menor fueron: Trastuzumab (34%), bevacizumab (26%), nivolumab (10%) y paclitaxel albumina (9%).

1.2.2) ***Dose rounding* o redondeo del 5%** como máximo, descrito en 5 tramos de porcentajes diferentes y que se llevó a cabo en la localización de mama y colon-recto ha representado un ahorro adicional de 528.462 euros (317.327 y 211.135 euros respectivamente) lo que implica

Conclusiones

un 1,7% sobre ese gasto total oncológico, solo por el hecho de redondear al tamaño del vial más cercano, y con el fin de evitar abrir un nuevo envase. Es decir, la aplicación del redondeo de dosis supone unos costes evitados de 528.462 euros que corresponde a un 1,7% del coste total.

1.3) Se obtuvieron dos indicadores de eficiencia con el objetivo de poder valorar el grado de optimización de un componente en función del excedente del vial: El factor de eficiencia (FE) y el GOPA (Grado de Optimización de un Príncipe Activo).

1.3.1) El cálculo de FE, es un buen indicador de seguimiento de la gestión del aprovechamiento de viales y ayuda a identificar aquellos antineoplásicos que tienen una mayor ineficiencia, permitiendo predecir e identificar aquellos fármacos en los que se puede aplicar el modelo y por consiguiente generar mayor eficiencia. El factor de eficiencia (FE) global para todos los principios activos calculado fue de 0,43 y solo teniendo en cuenta los 4 componentes que generaron mayor ahorro se incrementó hasta 0,70

1.3.2) El mismo cálculo realizado con el otro indicador, Grado de Optimización del Principio activo (GOPA), se consiguió una ratio de 0,88 y aplicado a los 4 componentes, de 0,94, pero éste no resultó ser válido para la correcta monitorización de la gestión de viales.

1.4) La estabilidad fisicoquímica y la propia programación de los tratamientos quimioterápicos en el hospital de día en función del día de la semana que se administran, influyó de forma determinante en la cantidad ahorrada y en la eficiencia. Con fármacos con estabilidades cortas es recomendable agrupar pacientes con tratamientos similares y que sus sesiones se realicen en los mismos días de la semana para aprovechar las fracciones de los viales.

Conclusiones

2) En el estudio se cuantifican las Unidades Relativas de Valor (URVs) producidas tanto en el servicio de farmacia como en el área de oncología, el índice de complejidad y el porcentaje del incremento de eficiencia obtenido.

2.1) El coste total medio por URV del estudio en el servicio de farmacia es de 1,24 y en el área oncológica de 0,99.

2.2) El índice de complejidad medio total del servicio de farmacia y el índice de complejidad del área de preparaciones de oncología que se obtiene de dividir las URV producidas por el total de unidades básicas producidas es de 2,75 y 16,27 respectivamente.

2.3) Respecto a la eficiencia, se observó que se alcanzaba un incremental en la eficiencia del 12% en la SF y del 22% en la farmacia oncológica.

2.4) El análisis de las Unidades Relativas de Valor (URV) generadas en relación con la estructura de la farmacia y concretamente de la farmacia oncológica, muestra que no solo se amortiza el coste de la estructura de recursos humanos directamente implicado en la preparación de las quimioterapias, sino que deja un beneficio extra considerable. El coste total de la farmacia oncológica durante los seis años de estudio fue de 975.494 euros y la gestión de optimización y redondeo realizada en la farmacia oncológica generó una reducción mínima del coste de 1.642.648 euros, por lo que supondría un balance positivo de 667.155 euros.

3) Durante el periodo del estudio 2013-2018 se elaboraron 56.934 tratamientos quimioterápicos o preparaciones a 2.495 pacientes, de los cuales el 92% fueron oncológicos y el 8% hematológicos. El gasto total en el tratamiento oncológico exclusivamente de fármacos antineoplásicos por vía intravenosa fue de 30.319.222 euros, lo que representaría el 62% del coste total de farmacia.

Conclusiones

3.1) En el análisis de la utilización de fármacos por clase farmacológicas el 68% del coste correspondió a fármacos de terapia dirigida con 19% de principios activos y el 13% de los pacientes. Seguimiento de los citotóxicos convencionales que supusieron el 79% de las preparaciones en el 86% de los pacientes y con un impacto en coste del 17,2%. Por último, la inmunoterapia, una clase emergente, representó el 14,4% del coste con tan solo el 2% de las preparaciones.

3.2) Respecto al análisis de los diagnósticos, las 3 localizaciones tumorales con mayor impacto económico y relacionados por orden con la actividad atendida son: mama (27%), cáncer colorrectal (26%) y pulmón no microcítico (6%) que implicaron un coste de 10.988.910 euros (36%), 6.237.554 euros (20,5%) y 4.363.129 euros (14%) respectivamente. La suma de las tres es superior a los 20 millones de euros respecto a un total de 26 millones de todas las localizaciones tumores estudiadas.

3.3) El mayor coste por paciente fue en el diagnóstico de primario desconocido (48.276,52 euros) y en melanoma (40.423,49 euros) por la presencia de inmunoterapia. El coste medio por paciente de las 3 localizaciones más relevantes fue de 16.195 euros.

4) La aplicación de sistemas de análisis de grandes conglomerados de datos, mediante herramientas y sistemas de *health analytics* ha permitido el análisis masivo de todas las variables utilizadas en este estudio, mostrándose un elemento clave para la ayuda en la toma de decisión basada en datos, tanto clínica como de gestión (*Data Driven Decision Making*).

9. Líneas de futuro

Como hemos venido refiriendo a lo largo de nuestro trabajo, el desarrollo y la introducción de nuevos fármacos en el tratamiento del cáncer, así como también los importantes avances terapéuticos, representan un notable incremento de los costes, hasta tal punto que en algunos ámbitos se cuestione si el coste incremental de la innovación farmacológica se corresponde en la misma proporción con los resultados en salud. En este contexto, también hemos venido reiterando la conveniencia de la incorporación del concepto de eficiencia a todos los niveles, ámbitos y procesos del sistema dónde éste sea posible.

Así pues, a la vista de los hallazgos de nuestro trabajo, creemos oportuno dejar aquí tres líneas abiertas para posibles futuros desarrollos donde se pueda profundizar y tratar de conseguir la máxima equidad entre todos los agentes intervinientes:

1.- Incorporación de la medida de resultados en salud de los tratamientos y de las distintas medidas de eficiencia, con especial atención al *dose banding*, al redondeo de dosis y a la optimización del fraccionamiento de los viales.

Es conocido que el coste multifactorial del medicamento se ve influido no sólo por cuestiones de precios de compra, por el uso clínico del fármaco o el coste del tratamiento completo, sino que también puede verse repercutido por aspectos farmacotécnicos, tales como la incorporación de eficiencias en el proceso de preparación y elaboración de los propios tratamientos antineoplásicos.

En nuestro trabajo se ha demostrado que, aplicando diferentes estrategias en la preparación de las quimioterapias, se ha podido obtener un ahorro considerable teniendo en cuenta un tiempo limitado y unas localizaciones tumorales concretas. El redondeo de la dosis y el fraccionamiento de viales permiten una mayor optimización del consumo que se traduce en ahorros económicos.

A la vista de las conclusiones anteriores, se propone extender la práctica de la optimización de viales y del redondeo al 5% en los servicios de

farmacia, especialmente en aquellos medicamentos de alto impacto económico.

Si bien es cierto, que se está haciendo una apuesta por la quimioterapia oral debido al beneficio que produce a los pacientes, esta opción si que podría suponer una limitación para el modelo propuesto. No podemos olvidar que las principales compañías farmacéuticas tienen como objetivo seguir desarrollando nuevas dianas terapéuticas y seguir avanzando en la inmunoterapia, y por ahora estos fármacos han de ser preparados en cabina de seguridad biológica y con presentaciones endovenosas, aunque siga habiendo el reto del *flat dose*.

2.- Incorporar de forma normalizada sistemas de *Health Analytics* para la toma de decisiones basadas en datos tanto en el ámbito clínico como de gestión de procesos.

Además, esta práctica expuesta anteriormente, debe ir acompañada de la implantación de herramientas de *Healthcare Analytics* para gestionar todos estos procesos y obtener resultados en salud. El análisis y la medición de los datos obtenidos es una valiosa fuente de información para identificar oportunidades de mejora, tanto desde el punto de vista clínico, como desde el operacional y económico.

Con todas estas herramientas disponibles y el conocimiento profundo de los procesos, es posible la integración de la información proveniente de diferentes aplicativos y la generación de una base de datos agregada multicéntrica que permita realizar estudios basados en datos de la práctica clínica real o *Real World Data* (RWD) de forma eficiente, en cuanto a recursos y tiempo dedicados, y con potencia y fiabilidad en los resultados.

3.- Crear unidades centralizadas multicéntricas de preparaciones oncológicas en aquellas organizaciones o zonas que sea posible, para generar economías de escala y volúmenes de preparación que permitan aprovechar al máximo la implantación de la robótica en la práctica diaria.

Una línea de trabajo futura con el objetivo de aprovechar al máximo la eficiencia obtenida como resultado de aplicar un modelo de gestión de viales, redondeo y *dose banding*, sería la de crear unidades centralizadas de preparación de quimioterapias de forma a que se aprovechara, por otro lado, todo lo referente a la economía de escalas y unificación de procesos para garantizar la mejor calidad y seguridad y, por otro, incorporar las diferentes estrategias bien parametrizadas en función de las distintas situaciones.

Crear dentro de las posibilidades de cada Servicio de Farmacia, una farmacia oncológica donde se elaboren preparaciones de “soluciones madre” o “bolsas de stock” de los distintos principios activos, siempre y cuando se contemplara cumplir los factores determinantes de la estabilidad de los fármacos y, si fuera posible, prepararlos anticipadamente y sino contemplar el día de la semana en que se administraría.

Además, para conseguir todavía mayor rentabilidad, se podría plantear la robotización de la preparación de las quimioterapias e introducir el concepto del *dose banding* que propone la estandarización de las dosis en rangos o bandas. Y, aunque la robotización implique una mayor inversión, se podría proponer en grupos hospitalarios o redes de hospitales donde dichas unidades centralizadas de preparación permitiesen ampliar la cartera de prestaciones a hospitales sin suficientes recursos para la preparación de mezclas endovenosas.

Si bien no se ha demostrado que los robots de preparaciones oncológicas puedan hacer más preparaciones que un técnico experimentado, si puede trabajar en tiempos muertos y sobre todo seguir siendo igual de preciso durante toda la jornada de trabajo. La incorporación de robots orientados a la preparación masiva de *bolsas madre* y a partir de las cuales fraccionar según demanda, puede constituir un notable avance en cuanto a la eficiencia del proceso de preparación de citostáticos.

Líneas de futuro

La centralización disminuye los costes mediante la optimización de recursos tanto humanos como materiales por la generación de economías de escala. Y, aparte de incorporar las estrategias referidas, existe además la posibilidad de reutilizar las mezclas no administradas y ya preparadas.

Para concluir, tal como hemos expuesto en nuestra justificación en relación al porqué de la pertinencia de este trabajo sobre la optimización de la gestión del fraccionamiento de viales en los tratamientos antineoplásicos, consideramos que, a la vista de lo expuesto, argumentado y trabajado durante los seis años de estudio, se abren vías de investigación para seguir ahondando en procesos que mejoren y hagan siempre más viables los caminos a transitar hacia una armonización de intereses comunes entre los avances tecnológicos de la medicina, los ejecutores de los mismos y el receptor final del proceso: el paciente.

Porque:

“La parte más importante de los avances es el deseo de avanzar”. Seneca

10. Bibliografía

Bibliografía

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, ed. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Internet]. [citado 2 de febrero 2022]. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/586>
2. Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Madrid [citado 3 de abril de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Cancer today. Spain. International Agency for Research on Cancer. Globocan; 2020. [citado 23 de abril de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
4. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2020. [citado 8 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
6. Hofman P, Heeke S, Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy in the era of immuno-oncology: is it ready for prime-time use for cancer patients? *Ann Oncol.* 2019;30(9):1448-59.
7. Fasola G, Barducci MC, Beretta G. Impact of innovation in oncology: more questions than answers. *Tumori.* 2021;107(6):478-82.
8. Home | Redecan [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://redecan.org/es>
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33.
10. Trama A, Botta L, Foschi R, Ferrari A, Stiller C, Desandes E, et al. Survival of European adolescents and young adults diagnosed with cancer in 2000–07: population-based data from EURO CARE-5. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):896-906.
11. Medicina personalizada: el futuro de la asistencia sanitaria [Internet]. EFE Salud. 2017 [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://efesalud.com/medicina-personalizada-futuro/>
12. Truong J, Cheung MC, Mai H, Letargo J, Chambers A, Sabharwal M, et al. The impact of cancer drug wastage on economic evaluations. *Cancer.* 2017;123(18):3583-90.
13. Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(6):381-90.
14. Global Oncology Trends 2017 [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2017-advances-complexity-and-cost>
15. Global Oncology Trends 2019 [Internet]. [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>

Bibliografía

16. Human Medicines Highlights 2021. European Medicines Agency; 2022. [citado 2 de enero de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/human-medicines-highlights-2021_en.pdf
17. Global Oncology Trends 2021. Outlook to 2025. IQVIA; 2021.
18. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):117-28.
19. Mariotto AB, Enewold L, Zhao J, Zeruto CA, Yabroff KR. Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2020;29(7):1304-12.
20. Amador M, Matias-Guiu X, Sancho-Pardo G, Contreras Martinez J, de la Torre-Montero JC, Peñuelas Saiz A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the care of cancer patients in Spain. *ESMO Open.* 2021;6(3):100157.
21. Coma E, Guiriguet C, Mora N, Marzo-Castillejo M, Benítez M, Méndez-Boo L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and related control measures on cancer diagnosis in Catalonia: a time-series analysis of primary care electronic health records covering about five million people. *BMJ Open.* 2021;11(5):e047567.
22. de Montalvo Jaaskelainen F, Gullón Tosio P, Lumbreras Lacarra B, Sánchez-Martínez FI. Informe SESPAS 2022. La respuesta a la pandemia de COVID-19: lecciones aprendidas. *Gac Sanit.* 2022;36(Sup 1):1-108.
23. Heymach J, Krilov L, Alberg A, Baxter N, Chang SM, Corcoran RB, et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):1020-1044.
24. Medicines in development for cancer. 2018 report. America's Biopharmaceutical Companies. [citado el 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/0-9/2018_MID_Cancer.pdf
25. Riesgo M. Oncología: I+D de alto riesgo. *Rev Esp Econ Sal* 2019;14(4):708-715.
26. Kopp C. What is a truly innovative drug? New definition from the International Society of Drug Bulletins. *Can Fam Physician.* 2002;48:1413-5, 1424-6.
27. Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, Bernards R. How much longer will we put up with \$100,000 cancer drugs? *Cell.* 2017;168(4):579-583.
28. AACR Cancer Progress Report [Internet]. Cancer Progress Report. [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://cancerprogressreport.aacr.org/progress/>
29. Markham MJ, Wachter K, Agarwal N, Bertagnolli MM, Chang SM, Dale W, et al. Clinical Cancer Advances 2020: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1081.
30. Afshar N, English DR, Milne RL. Factors Explaining Socio-Economic Inequalities in Cancer Survival: A Systematic Review. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211011956.

Bibliografía

31. Luque-Fernández MÁ, Redondo-Sánchez D, Fernández P, Salamanca-Fernández E, Marcos-Gragera R, Guevara M, et al. [Study protocol on Socioeconomic and Geographic Inequalities in Cancer Incidence, Mortality and Survival in Spain: Multilevel Population-Base Study: DESOCANES study]. *Gac Sanit.* 2021;35(2):199-203.
32. Vrdoljak E, Gligorov J, Wierinck L, Conte P, De Grève J, Meunier F, et al. Addressing disparities and challenges in underserved patient populations with metastatic breast cancer in Europe. *Breast Edinb Scotl.* 2021;55:79-90.
33. Esteve AA. Sostenibilidad e innovación en oncología. Nuevos retos. Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología. Farmacosalud; 2021.
34. Informe de la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo "Nuestro futuro común. Naciones Unidas; 1987. [citado el 10 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N87/184/70/PDF/N8718470.pdf?OpenElement>
35. The Global Movement for Our Children's Future- World Top 20 Project [Internet]. Educate Every Child on the Planet: The World Top 20 Project. [citado 14 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://worldtop20.org/global-movement>
36. World Health Organization. Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. World Health Organization. Regional Office for Europe; 2015.
37. Belloni A, Morgan D, Paris V. Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges [Internet]. Paris: OECD; 2016 abr [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-expenditure-and-policies_5jm0q1f4cdq7-en
38. Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). European Union; 2018.
39. Kantarjian H, Rajkumar SV. Why are cancer drugs so expensive in the United States, and what are the solutions? *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):500-4.
40. Tabernero J, ESMO Executive Board. Proven efficacy, equitable access, and adjusted pricing of anti-cancer therapies: no «sweetheart» solution. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1529-31.
41. The Value of Considering Cost, and the Cost of Not Considering Value | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.7867>
42. Newton M, Scott K, Troein P. EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2020 Survey [Internet]. IQVIA; 2021 [citado el 23 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.efpia.eu/media/602652/efpia-patient-wait-indicator-final-250521.pdf>
43. Prototipo de ecosistema de innovación en Farmacia Hospitalaria [Internet]. Hospitecnia. [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://hospitecnia.com/documentacion/prototipo-ecosistema-innovacion-farmacia-hospitalaria/>

Bibliografía

44. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-56.
45. Chandra A, Shafrin J, Dhawan R. Utility of cancer value frameworks for patients, payers, and physicians, *JAMA.* 2016;315(19):2069-70.
46. Autoridad Independiente de Responsabilidad Fiscal. AIReF. 2020. Evaluación del gasto público 2019. Estudio. Gasto hospitalario del Sistema Nacional de Salud: farmacia e inversión en bienes de equipo. Madrid; 2019.
47. Indicadores sobre gasto farmacéutico y sanitario: periodo junio 2014 a junio 2022. Ministerio de Hacienda y Función Pública; 2022.
48. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. Boletín Oficial del Estado, número 306 (22 de diciembre de 1990).
49. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, número 177 (25 de julio de 2015).
50. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gac Sanit.* 2020;34(2):189-93.
51. Camps-Herrero C, Paz-Ares L, Codes M, López-López R, Antón-Torres A, Gascón-Vilaplana P, et al. Social value of a quality-adjusted life year (QALY) in Spain: the point of view of oncologists. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(10):914-20.
52. Plan de acción para la Consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los Medicamentos en el SNS. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS; 2020. [citado el 26 de febrero de 2021]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.Plan_de_accion_para_la_consolidacion_de_los_IPT.actCPF8Julio.pdf
53. Reuniones del GC de la REValMed SNS - 2021 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/reuniones-del-gc-de-la-revalmed-sns-2021/>
54. García-Goñi M, Carcedo D, Villacampa A, Lores M. Análisis de Impacto Presupuestario de los Medicamentos Biosimilares en el SNS de España 2009–2022. Biosim. Madrid; 2020. [citado el 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.biosim.es/analisis-de-impacto-presupuestario-de-los-medicamentos-biosimilares-en-el-sistema-nacional-de-salud-de-espana-2009-2022/>
55. Moreno Martínez ME, Rodríguez Lescure Á, Felip Font E, et al. 10 desafíos comunes para farmacia hospitalaria y oncología. Mafra, Portugal: IPSEN PHARMA S.A., SEFH y SEOM; 2022.
56. Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014. Boletín Oficial del Estado, número 272 (9 de marzo de 2018).

Bibliografía

57. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-81.
58. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. [What is an efficient health intervention in Spain in 2020?]. *Gac Sanit*. 2020;34(2):189-93.
59. Llach X, Lizan L. Reflexiones sobre la investigación de resultados en salud. *Aten Primaria*. 2002;30:388-91.
60. Clancy CM, Eisenberg JM. Outcomes research: measuring the end results of health care. *Science*. 1998;282(5387):245-6.
61. Clancy CM. Ensuring health care quality: an AHCPH perspective. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Ther*. 1997;19(6):1564-71.
62. Medición de resultados en salud: el análisis y comparación de indicadores se convierte en tendencia global [Internet]. *El médico interactivo*. 2018 [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://elmedicointeractivo.com/medicion-de-resultados-en-salud-el-analisis-y-comparacion-de-indicadores-se-convierte-en-tendencia-global/>
63. Formas innovadoras para la introducción de la innovación terapéutica: acercando planteamientos entre agentes [Internet]. *Antares Healthlines*. [citado 27 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.antares-healthlines.com/nc/articulo/formas-innovadoras-para-la-introduccion-de-la-innovacion-terapeutica-acercando-planteamientos-entre-agentes/>
64. Garrido P, Aldaz A, Vera R, Calleja MA, de Álava E, Martín M, et al. Proposal for the creation of a national strategy for precision medicine in cancer: a position statement of SEOM, SEAP, and SEFH. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(4):443-447.
65. Modelo de mejora continua de la integración del farmacéutico especialista en el equipo asistencial. *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*; 2017.
66. Molero R, Acosta M. Planificación y organización de un Servicio de Farmacia. *Farmacia Hospitalaria 3a Ed*. Ma Cinta Gamundi et al. 2002.
67. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):e130-6.
68. Hematology/Oncology Pharmacy Association [Internet]. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.hoparx.org/>
69. Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E. [Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature]. *Farm Hosp*. 2015;39(4):210-6.
70. Solans Lampurlanés X, Regidor Braojos L. NTP 465: Sustancias carcinogénicas: criterios para su clasificación. *INSHT*; 1999.
71. Delgado Sánchez O, Guardino Solá X, Moreno Centeno E, Cercós Lleti AC, Alonso Herreros JM, et al. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT); 2016. [citado el 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/96076/medicamentos+peligrosos.pdf/480686aa-48fc-4b7b-b543-67fe0b32b1cc?t=1527163426908>

Bibliografía

72. Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(24):1996-2031.
73. Home | Occupational Safety and Health Administration [Internet]. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.osha.gov/>
74. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (España), Comisión de Salud Pública. Agentes citostáticos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Centro de Publicaciones; 2003.
75. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners Standards Committee. ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Practice*. 2022;28(3 Supl):1-126.
76. Cajaraville G, Tamés MJ. Guía de Manejo de Medicamentos Citostáticos. San Sebastián: Sanidad y. Ediciones, SL.; 2002.
77. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Internet]. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III; 2014 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/5372>
78. Conclusiones del I Foro Innovación y sostenibilidad construyendo la sanidad del siglo XXI | @diariofarma [Internet]. Diariofarma. 2015 [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.diariofarma.com/2015/05/13/conclusiones-del-i-foro-innovacion-y-sostenibilidad-construyendo-la-sanidad-del-siglo-xxi>
79. La farmacia hospitalaria añade valor al sistema nacional de salud y al paciente. *Tendencias21* [Internet]. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: https://tendencias21.levante-emv.com/la-farmacia-hospitalaria-anade-valor-al-sistema-nacional-de-salud-y-al-paciente_a44259.html
80. Errasti F. Principios de gestión sanitaria [Internet]; 2014. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/11001978>
81. Servicio de Farmacia Hospitalaria Catálogo de Productos y Facturación. Instituto Nacional de la Salud. Subdirección General de Coordinación Administrativa. Madrid; 2001.
82. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*. 2017;21(7):1-204.
83. Monleón Bonet C. Gestión hospitalaria y acuerdos de riesgo compartido en España: Universidad Internacional Menéndez Pelayo, Palacio de la Magdalena: Santander, 12 y 13 de septiembre de 2013. Madrid: Línea de Comunicación; 2014.
84. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gest Clin Sanit* 2005;7(3):88-94.
85. Resolución de 28 de febrero de 2020, de la Subsecretaría, por la que se publica el Acuerdo de prórroga del Convenio de colaboración entre los Ministerios de Hacienda y de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y Farmaindustria. *Boletín Oficial del Estado*, número 60 (10 de marzo de 2020).

Bibliografía

86. Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ*. 2003;326(7391):707-9.
87. Carlson JJ, Sullivan SD, Garrison LP, Neumann PJ, Veenstra DL. Linking payment to health outcomes: a taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy Amst Neth*. 2010;96(3):179-90.
88. Cruz Martos E, Gilabert Perramon A, Universidad Internacional Menéndez Pelayo (Santander), Cursos de verano, editores. Nueva era en la farmacia hospitalaria: gestionar la incertidumbre y compartir riesgos. Madrid: Enfoque; 2015.
89. Rojas García P, Antoñanzas Villar F. Los contratos de riesgo compartido en el sistema nacional de salud: percepciones de los profesionales sanitarios. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:e1-e20.
90. Barros PP. The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry. *Health Econ*. 2011;20(4):461-70.
91. Antonanzas F, Juárez-Castello C, Rodríguez-Ibeas R. Should health authorities offer risk-sharing contracts to pharmaceutical firms? A theoretical approach. *Health Econ Policy Law*. 2011;6(3):391-403.
92. Mahjoub R, Odegaard F, Zaric GS. Health-based pharmaceutical pay-for-performance risk-sharing agreements. *J Oper Res Soc*. 2014;65(4):588-604.
93. Antoñanzas F, Juárez-Castelló CA, Rodríguez-Ibeas R. EMA Priority Medicines scheme (PRIME): will more paying-for-performance agreements be needed due to immature data? *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. 2018;19(7):905-7.
94. Medicina personalizada: el futuro de la asistencia sanitaria [Internet]. EFE Salud. 2017 [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://efesalud.com/medicina-personalizada-futuro/>
95. Soteras A. Medicina personalizada en un escenario incierto. Agencia EFE. 9 de octubre de 2014.
96. Cáncer de mama [Internet]. [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
97. Medicina personalizada. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/elmundodeome/medicina-personalizada>
98. Johnson P, Greiner W, Al-Dakkak I, Wagner S. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *BioMed Res Int*. 2015;2015:865101.
99. Medición de resultados y big data, claves para la sanidad [Internet]. [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.consalud.es/industria/farmaceutica/medicion-resultados-big-data-farmaindustria-madrid_55649_102.html
100. Duque-Amusco A, de la Cruz Merino L, Albero Tamarit A. Beneficio Clínico: beneficio ¿para quién? *Oncología*. 2004;27(5):275-278.

Bibliografía

101. Ohorodnyk P, Eisenhauer EA, Booth CM. Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred end-point? *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2249-52.
102. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547-73.
103. Sobrero AF, Pastorino A, Sargent DJ, Bruzzi P. Raising the bar for antineoplastic agents: how to choose threshold values for superiority trials in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):1036-43.
104. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, Garrett-Mayer E, McKernin SE, Piccart M, et al. Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):336-49.
105. Medir indicadores de salud para mejorar resultados en oncología [Internet]. EFE Salud. 2018 [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://efesalud.com/indicadores-salud-resultados-oncologia/>
106. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1111-6.
107. Trillo Mata JL. Investigación y resultados en salud. En: Diseño y aplicación de indicadores de calidad y gestión para la estandarización de resultados. [citado el 26 de enero de 2022]. Disponible en: <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-cronico/aula3/aula3-tema11.pdf>
108. Del Paggio JC, Azariah B, Sullivan R, Hopman WM, James FV, Roshni S, et al. Do Contemporary Randomized Controlled Trials Meet ESMO Thresholds for Meaningful Clinical Benefit? *Ann Oncol*. 2017;28(1):157-62.
109. Belle A, Thiagarajan R, Soroushmehr SMR, Navidi F, Beard DA, Najarian K. Big Data Analytics in Healthcare. *BioMed Res Int*. 2015;2015:370194.
110. Patel VL, Kannampallil TG. Cognitive informatics in biomedicine and healthcare. *J Biomed Inform*. 2015;53:3-14.
111. Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov*. 2014;4(1):80-93.
112. Gomez-Cabrero D, Abugessaisa I, Maier D, Teschendorff A, Merckenschlager M, Gisel A, et al. Data integration in the era of omics: current and future challenges. *BMC Syst Biol*. 2014;8 Suppl 2:11.
113. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):871-8.

Bibliografía

114. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984-93.
115. Ceritinib in ALK-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1311107>
116. Erlotinib in Previously Treated Non–Small-Cell Lung Cancer | NEJM [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa050753>
117. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949-54.
118. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity | Nature [Internet]. [citado 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature11003>
119. Deisboeck TS, Wang Z, Macklin P, Cristini V. Multiscale cancer modeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2011;13:127-55.
120. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2229-34.
121. Taneja P, Maglic D, Kai F, Sugiyama T, Kendig RD, Frazier DP, et al. Critical roles of DMP1 in human epidermal growth factor receptor 2/neu-Arf-p53 signaling and breast cancer development. *Cancer Res.* 2010;70(22):9084-94.
122. Baker JP, Jones SE. Rationalisation of chemotherapy services in the University Hospital Birmingham National Health Science Trust. *J Oncol Pharm Pract* 1998;4(1):10-14.
123. Plumridge RJ, Sewell GJ. Dose-banding of cytotoxic drugs: a new concept in cancer chemotherapy. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2001;58(18):1760-4.
124. Faure S, Noirez V. Préparations hospitalières de médicaments anticancéreux à doses standardisées ou «dose-banding». *Tech Hosp Med Soc Sanit.* 2010;719:27-34.
125. Ruiz Millo O, Royo Peiro Á, Moya Gil A, Gras Colomer E, Climente Marti M, Maestu Maiques I, et al. 1399. Análisis de las expectativas de farmacéuticos y oncólogos sobre la estandarización de dosis (dose-banding) de antineoplásicos en la práctica clínica. 63 Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Palma; 2008. [citado el 2 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/63congreso/img/libro-comunicaciones-63Congreso.pdf>
126. Kaestner SA, Sewell GJ. A national survey investigating UK prescribers' opinions on chemotherapy dosing and «dose-banding». *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 2009;21(4):320-8.
127. Pouliquen AL, Escalup L, Jourdan N, Cottu P, Faure P, Madelaine-Chambrin I. Dose standardisation of anticancer drugs. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(2):221-8.
128. Williamson S. Guidelines for dose banding cancer chemotherapy 2013:1-15.

Bibliografía

129. Claus B, De Pourcq K, Clottens N, Kruse V, Gemmel P, Vandenbroucke J. The impact of logarithmic dose banding of anticancer drugs on pharmacy compounding efficiency at Ghent University Hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(6):334-336.
130. Albert-Marí A, Valero-García S, Fornés-Ferrer V, Poveda-Andrés JL. Exploratory analysis for the implementation of antineoplastic logarithmic dose banding. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1281-1291.
131. White-Koning M, Osborne C, Paci A, Boddy AV, Chatelut E, Veal GJ. Investigating the potential impact of dose banding for systemic anti-cancer therapy in the paediatric setting based on pharmacokinetic evidence. *Eur J Cancer*. 2018;91:56-67.
132. Balis FM, Womer RB, Berg S, Winick N, Adamson PC, Fox E, Children's Oncology Group Chemotherapy Standardization Task Force. Dosing anticancer drugs in infants: Current approach and recommendations from the Children's Oncology Group's Chemotherapy Standardization Task Force. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;e26636.
133. Gillian A. BOPA Toolkit: How to Implement Dose Banding of Chemotherapy. Network Pharmacist (NELCN) on behalf of Network Cancer Pharmacists; 2008.
134. Fox P, Ward C, Hickman T. NHS PASA Purchasing for Safety - injectable medicines project. Pilot Site: Derby Hospitals NHS Foundation Trust; 2008.
135. Winger BJ, Clements EA, DeYoung JL, O'Rourke TJ, Claypool DL, Vachon S, et al. Cost savings from dose rounding of biologic anticancer agents in adults. *J Oncol Pharm Pract*. 2011;17(3):246-51.
136. Francis SM, Heyliger A, Miyares MA, Viera M. Potential cost savings associated with dose rounding antineoplastic monoclonal agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(4):280-4.
137. Dela-Pena JC, Eschenburg KA, LaRocca VW, Patel D, Hough SM. Financial Impact of an Automated Oncology Dose-Rounding Initiative: One-Year Analysis. *JCO Clin Cancer Inform*. 2021;5:805-810.
138. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Chemotherapy Order Templates (NCCN Templates®). NCCN: Plymouth Meeting, PA 19462; 2020. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/OrderTemplates/PDF/HOPA.pdf>
139. Fahrenbruch R, Kintzel P, Bott AM, Gilmore S, Markham R. Dose Rounding of Biologic and Cytotoxic Anticancer Agents: A Position Statement of the Hematology/Oncology Pharmacy Association. *J Oncol Pract*. 2018;14(3):e130-6.
140. Gibbs DD, Pyle L, Allen M, Vaughan M, Webb A, Johnston SRD, et al. A phase I dose-finding study of a combination of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil), carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2002;86(9):1379-84.
141. Hanauske AR, Dittrich C, Otero J. Overview of phase I/II pemetrexed studies. *Oncol Williston Park N*. 2004;18(13 Suppl 8):18-25.
142. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(24):1883-8.

Bibliografía

143. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(10):708-20.
144. Patel S, Le A. Rounding rituximab dose to nearest vial size. *J Oncol Pharm Pract.* 2013;19(3):218-222.
145. Vandyke TH, Athmann PW, Ballmer CM, Kintzel PE. Cost avoidance from dose rounding biologic and cytotoxic antineoplastics. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(5):379-383.
146. Martínez-Bautista MJ, Mangues-Bafalluy I, Cajaraville-Ordoñana G, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Moreno-Martínez E. Encuesta de situación de la atención farmacéutica oncohematológica en España. *Farm Hosp.* 2019;43(6):194-201.
147. Sureda M, Mata JJ, Catalán A, Escudero V, Martínez-Navarro E, Rebollo J. Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. *Farm Hosp.* 2020;44(3):81-86.
148. Goldstein DA, Gordon N, Davidescu M, Leshno M, Steuer CE, Patel N, et al. A Pharmacoeconomic Analysis of Personalized Dosing vs Fixed Dosing of Pembrolizumab in Firstline PD-L1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(11).
149. Wyman O. El impacto económico y social del cáncer en España. Asociación Española Contra el Cáncer; 2020. [citado el 1 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Informe-Los-costes-cancer.pdf>
150. Actualización del Catálogo de Productos y Facturación. Servicio de Farmacia Hospitalaria. 2a edición. Madrid; 2009. [citado 1 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/urvs/ACSFH2009_2.pdf
151. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [citado el 2 de enero de 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
152. Blank CU, Enk A. Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies. *Int Immunol.* 2015;27(1):3-10.
153. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(1):98-106.
154. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:k3529.
155. Medicamentos biosimilares autorizados por la Comisión Europea. Asociación Española de Biosimilares (BioSim). [citado 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea/>
156. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*, número 98 (24 de abril de 2012).
157. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, número 73 (25 de marzo de 2014).

Bibliografía

158. BioSim se suma al manifiesto del IDIS por “una mejor Sanidad”. BioSim. 17 de junio de 2021. Disponible en: <https://www.biosim.es/biosim-se-suma-al-manifiesto-del-idis-por-una-mejor-sanidad/>
159. Sanyal A. Cost Avoidance from Automated Dose Rounding of Biological and Cytotoxic Anticancer Drugs in an Integrated Delivery Network. En ASH; 2020 [citado 15 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141586.html>
160. Shah V, Spence A, Bartels T, Betcher J, Soefje S. Decreasing drug waste, reducing drug costs, and improving workflow efficiency through the implementation of automated chemotherapy dose rounding rules in the electronic health record system. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;676-682.
161. Jarkowski A, Nestico JS, Vona KL, Khushalani NI. Dose rounding of ipilimumab in adult metastatic melanoma patients results in significant cost savings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(1):47-50.
162. Dooley MJ, Singh S, Michael M. Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. *Support Care Cance.* 2004;12(9):653-6.
163. Antineoplastic and immunomodulating agents. Norwegian Institute of Public Health - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2021. [citado el 23 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XX
164. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. Norwegian Institute of Public Health. [citado 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.whocc.no/>
165. Garon EB, Reinmuth N, Falchero L. Phase 3b/4 Trial of Nivolumab 480 mg Q4W vs 240 mg Q2W After ≤12 Months of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Presentado en 2019 ASCO-SITC Clinical Immunology Symposium. San Francisco, CA, EEUU; 28 de febrero-2 de marzo 2019.
166. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, Vezina HE, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flatdose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(8):2002-2008.
167. Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(11):2208-13.
168. Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017;44(2):136-40.
169. Martín Acera, M. García Encabo, B. Alonso Durán. Una forma de entender y desarrollar la gestión clínica: “hacer correctamente las cosas correctas en una relación transparente e informada entre profesional e usuario”, o, como potenciar el desarrollo de la Atención Primaria. *Medicina de Familia* 2000;1(2):186-94.
170. White GM, Bennet. Using relative value units (RVUs) to develop your pricing schedule. *Mo Med.* 1996;93(6):286-90.
171. Poveda Andrés JL, García Gómez C, Valladolid Walsh A, Garrigues Sebastián M, Rubio Fernández M. Análisis de la evolución de un Servicio de Farmacia a través del sistema de unidades relativas de valor. *Farm Hosp.* 2004;28(5):321-26.

11. Anexos

11.1. Gestión de Viales Farmacia Oncología – Estabilidad *

Principio activo	Nombre comercial	Estabilidad vial	Conservación
Aflibercept	Zaltrap®	14 días ****	Nevera
Alemtuzumab	Lemtrada®	14 días****	Nevera
Azacitidina	Vidaza®	8 horas 22 horas (con API refrigerada)	Nevera
Azatioprina	Imurel®	5 días	Nevera/Tª ambiente
BCG (Mycobacterium bovis)	Oncotice®	2 horas	Protegido luz/ Nevera
Bendamustina	Bendamustina Accord®/Levact®	8 horas	Protegido luz/ Nevera
Bevacizumab	Avastin®	10 días ***	Nevera
Bleomicina	Bleomicina Mylan®	28 días	Protegido luz/ Nevera
Brentuximab Vedotin	Adcetris®	24 horas	Nevera
Bortezomib	Velcade®	[1mg/ml]= 42 días [2,5 mg/ml]= 30 días	Protegido luz/ Nevera
Cabazitaxel	Jevtana ®	28 días	Prot luz/ Tª Ambient/ Nevera
Carboplatino	Carboplatino Accord/Teva®	14 días****	Protegido Luz/ Nevera
Carmustina	BCNU®	24 horas	Protegido luz/ Nevera
Cetuximab	Erbix®	14 días ****	Nevera
Ciclofosfamida	Genoxal®	14 días	Protegido Luz/ Nevera
Cisplatino	Cisplatino Accord®	28 días ***	Protegido luz/ Tª Ambiente
Citarabina	Citarabina Accord®	72 horas	Nevera

Principio activo	Nombre comercial	Estabilidad vial	Conservación
Dacarbazina	Dacarbazina Medac®	14 días	Protegido luz/ Nevera
Dactinomicina/ Actinomicina D	Cosmegen®	24 horas	Protegido luz/ T ^a Ambiente
Daunorubicina	Daunoblastina®	72 horas	Protegido luz/ Nevera
Decitabina	Dacogen®	15 min	T ^a Ambiente
Dexrazosano	Savene®	4 horas	Prot luz/ T ^a Ambient/ Nevera
Docetaxel	Docetaxel Accord®	28 días	Protegido luz/ Nevera
Doxorubicina	Doxorubicina Accord®/ Farmiblastina®	Solución 14 días**** Polvo 48 horas	Solución: Prot luz/ Nevera Polvo: Prot luz/ Nevera
Doxorubicina liposomal no pegilada	Myocet®	7 días	Nevera
Doxorubicina liposomal pegil.	Caelyx®	14 días****	Nevera
Durvalumab	Imfinzi®	24 horas	Nevera
Epirubicina	Epirubicina Accord/ Teva®	Solución 28 días****/ Polvo 48 h	Solución: Nevera/ Polvo: Protegido luz Nevera
Eribulina	Halaven®	14 días	Protegido luz/ Nevera
Estreptozocina	Zanosar®	4 días	Nevera
Etopósido	Etopósido Teva®	4 días	T ^a Ambiente
Fludarabina	Fludarabina Teva®	16 días	Protegido luz/T ^a Ambiente
Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord®	28 días	Protegido luz/ T ^a Ambiente
Foscarnet	Foscavir®	24 horas	Nevera
Fotemustina	Mustoforan®	72 h	Protegido luz/ Nevera
Ganciclovir	Cymevene®	60 días	Nevera

Principio activo	Nombre comercial	Estabilidad vial	Conservación
Gemcitabina	Gemcitabina Accord®	Solución 28 días/ Polvo 35 días	Tª Ambiente
Gemtuzumab	Mylotarg®	≤ 2 horas (18 horas desde reconstitución hasta fin administración)	Prot luz/ Nevera
Idarubicina	Zavedos®	14 días****	Nevera
Ifosfamida	Tronoxal®	42 días	Nevera
Infliximab	Remicade®	60 días	Protegido luz/ Nevera
Ipilimumab	Yervoy®	28 días ***	Prot luz/ Nevera/Tª Amb
Irinotecan	Irinotecan Hospira®	10 días ***	Nevera
Irinotecan liposomal	Onivyde®	24 horas	Nevera
Metotrexato	Metotrexato Accord/Pfizer®	14 días	Tª Ambiente
Mitomicina	Mitomicina®	24 horas	Prot luz/ Tª Amb
Mitoxantrona	Mitoxantrona®	42 días ***	Tª Ambiente/Nevera
Nivolumab	Opdivo®	7 días	Protegido Luz/Nevera
Obinutuzumab	Gazyvaro®	48 horas	Tª Ambiente
Oxaliplatino	Oxaliplatino Accord/ Teva®	14 días ****	Protegido Luz/Nevera
Paclitaxel	Paclitaxel Accord/ Teva®	28 días ***	Tª Ambiente
Paclitaxel/albúmina	Abraxane®	24 horas	Protegido luz/ Nevera
Panitumumab	Vectibix®	14 días	Protegido luz/ Nevera
Pembrolizumab	Keytruda®	24 horas	Nevera
Pemetrexed	Alimta®	10 días	Nevera
Pentostatina	Nipent®	72 horas ***	Tª Ambiente

Principio activo	Nombre comercial	Estabilidad vial	Conservación
Pertuzumab	Perjeta®	14 días ****	Nevera
Raltitrexed	Tomudex®	24 horas	Tª Ambiente/ Nevera
Ramucirumab	Cyramza®	24 horas	Protegido Luz/Nevera
Rituximab	Mabthera®	28 días	Protegido Luz/Nevera
Temsirolimus	Torisel®	24 horas	Protegido luz/Tª Ambiente
Tiotepa	Tepadina®	8 horas	Nevera
Topotecan	Topotecan Accord®	28 días	Prot luz/Tª Amb/Nev
Trabectidina	Yondelis®	21 días	Protegido Luz/Nevera
Trastuzumab	Herceptin®	48 horas	Nevera
Trastuzumab- Emtansina	Kadcyla®	24 horas	Nevera
Vinblastina	Vinblastina®	21 días (reconst con API)	Prot luz/ Nevera
Vincristina	Vincristina®	28 días	Prot luz/ Nevera/Tª Amb
Vindesina	Enison®	30 días	Nevera
Vinflunina	Javlor®	14 días ****	Nevera
Vinorelbina	Navelbine®	14 días ****	Nevera

Tabla basada en las Fichas Técnicas de los fármacos, información proporcionada estudios de estabilidad del Laboratorio Farmacéutico, Guía de Utilización de Cistostáticos. Estabilidad y Condiciones de Administración de Cistostáticos y Anticuerpos Monoclonales 2015 y en las monografías publicadas en la plataforma *stabilis.org*.

11.2. Relación de presentaciones comerciales y principios activos

Principio activo	Medicamento
ACTINOMICINA	COSMEGEN 500 MCG C/1 V (E) 0.5 MG VIAL
AFLIBERCEPT	AFLIBERCEPT 100 mg VIAL 4 ML (25 mg/ml)
	AFLIBERCEPT 200 mg VIAL 8 ML (25 mg/ml)
ATEZOLIZUMAB	TECENTRIQ 1200 MG 20 ML VIAL
AZACITIDINA	VIDAZA 100MG/VIAL
BCG	IMMUNOBLADDER 80 MG
	SII ONCO BCG 40 MG
	IMMUNOBLADDER 40 MG
	ONCOTICE 12.5 MG 3 VIALES 2 ML
	VEJICUR VIAL POLVO + BOLSA DISOLVENTE VEJICUR
BENDAMUSTINA	LEVACT 100 MG VIAL
BEVACIZUMAB	AVASTIN 25 MG/ML VIAL 4 ML
	AVASTIN 25 MG/ML VIAL 16 ML
CARMUSTINE	BICNU-CARMUSTINE 100 MG C/1 ÁMPOLLA (E)
BLEOMICINA	BLEOMICINA 15 UI 1 VIAL + 1 AMPOLLA
BORTEZOMIB	VELCADE 3.5 MG 1 VIAL POLV SOL INYEC
CABAZITAXEL	JEVTANA 60 MG VIAL 1.5 ML CABAZITAXEL 60 MG VIAL 1.5 ML
CARBOPLATINO	CARBOPLATINO 150 MG SOL INY 15 ML
	CARBOPLATINO 450 MG SOL INY 45 ML
	CARBOPLATINO 50 MG SOL INY 5 ML
CETUXIMAB	ERBITUX 5 MG/ML VIAL 20 ML
CICLOFOSFAMIDA	GENOXAL 200 MG VIAL
	GENOXAL 1 G 1 VIAL POLVO SOLUC INYECT
CISPLATINO	CISPLATINO 50 MG SOL INY 50 ML
	CISPLATINO 10 MG SOL INY 10 ML
CITARABINA	CITARABINA 500 MG 5 ML 500 MG
	CITARABINA 1000 MG 10 ML 1000 MG
DACARBAZINA	DACARBAZINA 500 MG VIAL POLVO PERFUSION
DOCETAXEL	DOCETAXEL 20 MG VIAL 1 ML
	DOCETAXEL 80 MG VIAL 4 ML
DOXORUBICINA	DOXORUBICINA 10 MG VIAL SOL 5 ML

	DOXORUBICINA 50 MG VIAL 25 ML SOL
DOXORUBICINA-LIPOSOMAS	CAELYX 20 MG 1 VIAL 10 ML LIPOS
DOXORUBICINA-LIPOSOMAS2	MYOCET 50 MG VIAL
EPIRUBICINA	EPIRUBICINA 10 MG VIAL 5 ML
	EPIRUBICINA 50 MG VIAL SOL 25 ML
ERIBULINA	HALAVEN 0.44 MG/ML 2 ML
ESTREPTOZOCINA	ZANOSAR 1 G VIAL ZANOSAR 1G VIAL
ETOPOSIDO	ETOPOSIDO TEVAGEN 20 MG/ML VIAL 5 ML
FLUDARABINA	FLUDARABINA 50MG 2ML 50 MG 2 ML
FLUOROURACILO	FLUOROURACILO ACCORD 5000 MG VIAL 100 ML
	FLURO URACIL 250 MG 10 VIALES 5 ML
FOTEMUSTINA	MUSTOFORAN 208 MG 1 VIAL+AMPOLLA 4 ML
GEMCITABINA	GEMCITABINA 200MG VIAL 200 MG VIAL
	GEMCITABINA 1 G VIAL 1 G VIAL
IDARUBICINA	ZAVEDOS 10 MG VIAL
IFOSFAMIDA	TRONOXAL 1 G VIAL
IPILIMUMAB	YERVOY 50 MG 10 ML
	YERVOY 200MG 40 ML
IRINOTECAN	IRINOTECAN 100 MG VIAL 5 ML
	IRINOTECAN 40 MG VIAL 2 ML
IRINOTECAN-LIPOSOMAL	ONIVYDE 50 MG 10ML
METOTREXATO	METOTREXATO 500 MG VIAL 20 ML
	METOTREXATO 50 MG VIAL 2 ML
MITOMICINA	MITOMYCIN C 40 MG VIAL
	MITOMYCIN C 2 MG VIAL
	MITOMYCIN C 10 MG VIAL
MITOXANTRONA	MITOXANTRONA 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML SOL PERF
	NOVANTRONE 2 MG/ML 1 VIAL 10 ML
NIVOLUMAB	OPDIVO 40 MG 4 ML
	OPDIVO 100 MG 10 ML
OBINUTUZUMAB	GAZYVARO 1000 MG 40 ML (25MG/ML)
OLARATUMAB	OLARATUMAB 500 MG VIAL 50 ML
	OLARATUMAB 190 MG VIAL 19 ML
OXALIPLATINO	OXALIPLATINO 5 MG/ML VIAL SOL 10 ML
	OXALIPLATINO 5 MG/ML VIAL SOL 20 ML
PACLITAXEL	PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 16.7 ML

	PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 300 MG 50 ML
	PACLITAXEL 6 MG/ML VIAL 30 MG 5 ML
PACLITAXEL-ALBÚMINA	ABRAXANE 100 MG POLVO PARA SUSPENSION
PANITUMUMAB	VECTIBIX 20 MG/ML VIAL 5 ML
	VECTIBIX 20 MG/ML VIAL 20 ML
PEMBROLIZUMAB	PEMBROLIZUMAB 50 MG VIAL
	PEMBROLIZUMAB 100 MG VIAL 4ML
PEMETREXED	ALIMTA 100 MG 1 VIAL
	ALIMTA 500 MG 1 VIAL
PENTOSTATINA	NIPENT 10 MG 1 VIAL
PERTUZUMAB 30MG/ML VIAL 14 ML	PERTUZUMAB 30MG/ML VIAL 14 ML
RALTITREXED	TOMUDEX 2 MG 1 VIAL 5 ML
RAMUCIRUMAB	CYRAMZA 500 MG VIAL 50 ML
	CYRAMZA 100 MG VIAL 10 ML
RITUXIMAB	MABTHERA 500 MG 1 VIAL 50 ML
	MABTHERA 100 MG 2 VIALES 10 ML
RITUXIMAB SC	MABTHERA SC 1400 MG SOL PARA INYECCION SC
TEMSIROLIMUS	TORISEL 30 MG VIAL 1.2 ML
TOPOTECAN	HYCAMTIN 4 MG VIAL 5 ML
	TOPOTECAN 4 MG VIAL 5 ML
TRABECTEDINA	YONDELIS 0,25 MG VIAL
	YONDELIS 1 MG VIAL
TRASTUZUMAB	HERCEPTIN 150 MG 1 VIAL
TRASTUZUMAB EMTANSINE	TRASTUZUMAB EMTANSINE 100 MG VIAL 5 ML
TRASTUZUMAB SC	TRASTUZUMAB SC 600 MG 1 VIAL SOL INY SC 5 ML
VINBLASTINA	VINBLASTINA 10 MG 1 VIAL
VINCRISTINA	VINCRISTINA 1 MG 1 ML VIAL
VINDESINA	ENISON 5 MG 1 VIAL
VINFLUNINA	JAVLOR VIAL 25MG/ML 10ML
	JAVLOR VIAL 25MG/ML 2ML
VINORELBINA	NAVELBINE 10 MG 1 ML VIAL