



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



Universitat Autònoma
de Barcelona

Tesi doctoral

**Anàlisi de la despesa farmacèutica en el tractament de tumors sòlids a
l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i la seva contribució a la
sostenibilitat del sistema sanitari**

Maria Josep Carreras Soler

Director: Josep Taberner Caturla
Tutor: Jordi Giralt López de Sagredo

Universitat Autònoma de Barcelona
Departament de Medicina
Facultat de Medicina

Programa Doctorat en Medicina RD 99/2011

Barcelona, setembre 2020



Certificat de la direcció


El Dr. Josep Taberero Caturla

Cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, Director del Vall d'Hebron Institut d'Oncologia, i Catedràtic d'Oncologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya

INFORMA:

Que la present memòria "Anàlisi de la despesa farmacèutica en el tractament de tumors sòlids a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i la seva contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari" realitzada per Maria Josep Carreras Soler, ha estat portada a terme en el Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) sota la seva direcció, considera que compleix tots els requisits necessaris per a optar al grau de Doctor i autoritza la seva presentació davant el tribunal corresponent.

Barcelona, 5 de setembre del 2020



Dr. Josep Taberero Caturla

"Do the best you can until you know better. Then when you know better, do better"

#MayaAngelou

Als meu pares, la meva empenta
Al Bernat i l'Oriol, far de la meua vida

Agraïments

El meu més gran agraïment, indubtable, al Dr. Josep Tabernero, impulsor i director d'aquesta tesi. Per la seva creativitat intel·lectual, per la seva tenacitat, per la seva visió i lideratge. També pel seu suport continu al llarg de tot el treball, correccions, suggeriments, facilitació i acompanyament. Però sobretot per la seva fonamentació conceptual, indiscutible mentor científic, i alhora amb sensibilitat per la sostenibilitat del nostre preuat sistema sanitari. Sense tu, Josep, no hauria emprès aquesta travessa.

Al Dr. Josep Monterde, líder innovador de projectes de valor, per haver-me introduït al món de l'oncologia fent-me creure en un desenvolupament apassionant, haver-me aportat tots els mitjans per al creixement professional i haver promogut la meua especialització. Amb tu vaig aprendre, Josep, que les persones són les que fan bones les organitzacions i viables els projectes.

Al meu tutor Dr. Jordi Giralt, per facilitar-me l'enfoc i orientació del treball.

A la Cap del Servei de Farmàcia, Dra. Maria Queralt Gorgas, a qui dec el suport i fer les coses complicades senzilles, amb el positivisme que la caracteritza.

A l'Elena Tomás, per la seva participació en tot el tractament de dades, amb intel·ligència pràctica i predisposició facilitadora, aquesta tesi és també seva, mai podré dir amb prou vehemència que sense ella aquest treball no hauria estat possible.

A tot el Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, i de manera molt important a l'equip de la Unitat de Farmàcia Oncològica Anna Farriols, imprescindible i infal·lible, Carol Valdivia, Berta Renedo, Lucas Rivera, sense ells no hauria pogut crear tota l'estructura necessària per a la informatització i suport de dades, i per la seva immensa tasca com especialistes clínics en la validació dels tractaments vetllant per la seguretat dels nostres pacients amb una professionalitat, rigor i responsabilitat admirables. També especialment a Laura Mañós, Jana Vidal i resta de l'equip de la Unitat de Farmàcia d'assaigs clínics oncològics, a qui devem la creació i manteniment d'una estructura i organització essencials per portar-los a terme. Als tècnics responsables de la preparació dels tractaments, a l'equip de la unitat administrativa de compres i facturació, responsables d'una feina no per menys visible menys important. I a Carme Alerany, Pilar Lalueza, Julio Martínez, persones que m'han demostrat que a l'hospital he trobat amistat a més de professionalitat.

A Gemma Sala i tots els coordinadors de l'oficina d'assaigs del VHIO, així com a Belén Macià, per la seva col·laboració en l'anàlisi de dades de la recerca clínica oncològica.

A tot l'equip de facultatius del Servei d'Oncologia Mèdica, estar al seu costat m'ha permès l'oportunitat d'aprendre l'oncologia més avançada i ser testimoni privilegiat d'algunes de les principals innovacions en el tractament del càncer. A Cristina Saura, a Rodrigo i Cristina de l'equip ODysSey pel seu treball en les dades genòmiques. A l'equip d'infermeria oncològica, per la seva entrega i professionalitat en la cura dels nostres pacients.

Als companys de la Direcció d'Acció Territorial del Medicament del Servei Català de la Salut, Corinne Zara, Ester Fondevilla, Anna Coma, Anna Maria Ricart, per la seva col·laboració en la gestió de dades de la RSB. A Jaume Estany, gerent de l'Àmbit Barcelona Ciutat, Consorci Sanitari de Barcelona, per la seva autorització en la facilitació de dades.

A Gari Garau, pel seu ajut amb els Sistemes d'Informació de la Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament de l'Institut Català de la salut. I més, molt més, per la seva altruista amistat, per estar sempre, per la seva generositat.

A tots els companys del col·lectiu Gedefo, i molt particularment a Gerardo i Irene, per haver-me integrat i haver-me donat l'autonomia i espai per a la meva tasca docent en l'àmbit de la nostra estimadíssima especialització, a ells deu molt el món de la farmàcia oncològica del nostre entorn.

A Sílvia Díaz, pel seu sempre puntualíssim i impecable ajut en els tràmits acadèmics.

Als meus amics, la colla de Vilanova "VTV" que sempre han estat, als companys i als ex-companys de professió Salva, Pilar, de qui estic orgullosa poder dir que també són amics, als xicots del grup de mountain bike que m'han acceptat "com un" més, a les amigues d'infància, al Balta i la Farruca, i molts i molts més, crec poder dir que tots ells han entès i disculpat les meves absències.

Molt sentidament als meus fills, Bernat i Oriol, sense dubte el projecte més important de la meva vida, amb qui he pogut compartir sempre tots els meus esforços, neguits, dubtes i alegries, que han acollit amb naturalitat el valor de l'esforç i l'estimació per la feina ben feta, i m'han fet costat sempre sense qüestionar les meves distàncies i les meves carències. A la meva família, sobretot la meva mare Josefina i germans Ton, Anna, David, pel seu suport incondicional en tota la meva trajectòria professional i molt particularment en l'àmbit personal dels darrers temps que m'han ocupat. Com una pinya, m'han fet sentir el seu orgull i han fet seu el meu esforç. A tu, papa, de qui he volgut aprendre part de la teva determinació i perfeccionisme, sé que veure'm capaç de finalitzar aquesta tesi t'hauria emocionat immensament.

I als més de 20.000 pacients a qui hem tractat en aquest període, per la seva generositat. Tenint present de forma cabdal el seu benefici i la seva seguretat hem dedicat amb entusiasme els nostres esforços tots i cadascun dels dies d'aquests 10 anys de la millor manera possible.

Abreviatures

ACE	Anàlisi Cost-Efectivitat
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ARC	Acord de Risc Compartit
BI	Business Intelligence
CEI	Cost Efectivitat Incremental
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AVAC	Any de Vida Ajustat per Qualitat
AVG	Any de Vida Guanyat
CART	Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell
CatSalut	Servei Català de la Salut
CCAA	Comunitats Autònomes
CCM	Centre Cànder de Mama
CDF	Cancer Drugs Fund
CFT	Comissió Farmacoterapèutica
CIPM	Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos
EACR	European Association for Cancer Research
EMA	European Medicines Agency
EudraCT	European Clinical Trials Database
EEUU	Estats Units d'Amèrica
EoL	End Of Life
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPR	Esquemes de Pagament basats en Resultats
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
FJC	German Federal Joint Committee
G-CSFs	Factors estimulants de colònies de granulòcits
GCO	Global Cancer Observatory
GEDEFO	Grupo de Farmacia Oncológica de la SEFH
GIST	Tumor de l'Estroma Gastrointestinal
HAS	Haute Autorité de Santé
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICS	Institut Català de la Salut
ICO	Institut Català d'Oncologia
IM	Intramuscular
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPT	Informe de Posicionamiento Terapéutico
IV	Intravenós
MHDA	Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria
MSSSI	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)
OMS	Organització Mundial de la Salut
ONU	Organització de les Nacions Unides
OR	Oral
PBAC	Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PHF	Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica
PIB	Producte Interior Brut
RD	Real Decret
REEC	Registro Español de Estudios Clínicos
RSB	Regió Sanitària de Barcelona
QT	Quimioteràpia
SC	Subcutani
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SISCAT	Sistema Sanitari Integral d'utilització pública de Catalunya
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNS	Sistema Nacional de Salud
SOC	Alternativa estàndard (per les seves sigles en anglès <i>Standard of Care</i>)
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
REEC	Registro Español de Estudios Clínicos
RPT	Registre de Pacients i Tractaments
UE	Unió Europea
UICC	Unió Internacional Contra el Càncer
UITM	Unitat d'Investigació de Teràpia Molecular del Càncer -"la Caixa"-

Índex de taules

Taula 1. Escales de valor.	52
Taula 2. Posicionament SEFH sobre accés a fàrmacs antineoplàstics ¹⁹⁹ .	73
Taula 3. Sistemes d'informació per a l'obtenció i gestió de dades.	95
Taula 4. Localitzacions tumorals.	99
Taula 5. Principis actius per classe farmacològica.	100
Taula 6. Nivells hospitals seleccionats de la RSB.	102
Taula 7. Principis actius oncològics MHDA facturables.	105
Taula 8. Despesa farmacèutica HUVH, període 2010-2019.	113
Taula 9. Despesa (€) i número de pacients per classe, entorn assistencial, període 2010-2019.	114
Taula 10. Despesa (€) per classe i any, entorn assistencial.	115
Taula 11. Número de pacients per classe i any, entorn assistencial.	115
Taula 12. Despesa (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.	125
Taula 13. Despesa (€) per diferents formes de trastuzumab i any, entorn assistencial.	125
Taula 14. Despesa (€) per localització tumoral i any, entorn assistencial.	130
Taula 15. Localitzacions tumorals que representen el 90% de la despesa (*), període 2010-2019.	131
Taula 16. Número de pacients per localització tumoral i any, entorn assistencial.	134
Taula 17. Localitzacions tumorals que representen el 90% dels pacients (*), període 2010-2019.	135
Taula 18. Despesa (€) per localització tumoral i tipus de tractament i any, entorn assistencial.	139
Taula 19. Número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament i any, entorn assistencial.	142
Taula 20. Població de pacients amb càncer de mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019.	143
Taula 21. Cost mitjà tractament complet/pacient (€) mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019. DE: desviació estàndard.	147
Taula 22. Cost mitjà tractament mensual/pacient (€) mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial.	148
Taula 23. Cost mitjà tractament complet/pacient (€) i mediana cost tractament complet/pacient (€) per localització tumoral, entorn assistencial, període 2010-2019.	156
Taula 24. Cost mitjà anual/pacient (€) per localització tumoral i any, entorn assistencial.	159
Taula 25. Antiemètics, despesa (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.	165
Taula 26. Eritropoetines, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.	166
Taula 27. Factors estimulants de colònies de granulòcits, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.	167
Taula 28. Àcid zoledrònic, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per any, entorn assistencial.	168
Taula 29. Denosumab, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per any, entorn assistencial.	169
Taula 30. Tractaments de suport, cost tractament complet/pacient (€), per principis actius, entorn assistencial, període 2010-2019.	170
Taula 31. Número de pacients per hospital i any, RSB, període 2010-2019.	171
Taula 32. Despesa (€) per hospital i any, RSB, període 2010-2019.	173
Taula 33. Cost mitjà (€) per pacient, hospital i any, RSB, període 2010-2019.	175
Taula 34. Variació del cost mitjà (€) per pacient i hospital en relació a la mitjana del conjunt d'hospitals comparats, per any, RSB, període 2010-201.	176
Taula 35. Número de pacients reclutats en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases.	180
Taula 36. Número de pacients en tractament actiu en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases.	181
Taula 37. Despesa (€) per tipus antineoplàstic i any, entorn assaig clínic, període 2010-2019.	182
Taula 38. Despesa (€) per classe, entorn assaig clínic, període 2013-2019.	183

Taula 39. Despesa (€) per classe i any, entorn assaig clínic. _____	183
Taula 40. Despesa (€) per classe i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. _____	185
Taula 41. Despesa (€) per principi actiu i any, entorn assaig clínic. _____	188
Taula 42. Principis actius que suposen el 90% de la despesa, entorn assaig clínic. _____	189
Taula 43. Despesa (€) per localització tumoral i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. _____	191
Taula 44. Número de pacients per localització tumoral i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. _____	192
Taula 45. % Despesa i % pacients per localització tumoral, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.. _____	193
Taula 46. Despesa (€) antineoplàstics IV + OR potencialment evitada per assaig clínic, per any. _____	195
Taula 47. Despesa (€) antineoplàstics IV potencialment evitada per assaig clínic, per localització tumoral i any. _____	196
Taula 48. Despesa tractament tumors sòlids oncològics, període 2010-2019. _____	198
Taula 49. Característiques estudis 1-9, anàlisi costos tractament en assaigs clínics oncològics. _____	222
Taula 50. Característiques estudis 10-17, anàlisi costos atenció mèdica en assaigs clínics oncològics. _____	223
Taula 51. Aportació en proves complementàries en assaigs clínics oncològics, HUVH, 2018. _____	234

Índex de figures

Figura 1. Incidència estimada de nous casos de càncer a Espanya en ambdós sexes per a l'any 2020, segons localització tumoral.	27
Figura 2. Estimació de la prevalença a 5 anys dels tumors a Espanya en ambdós sexes per a l'any 2018 (població general).	27
Figura 3. Casos de càncer incidents anuals i freqüència relativa de les 10 localitzacions més freqüents a Catalunya. Període 2008-2012.	29
Figura 4. Taxa estandarditzada de mortalitat per càncer per sexe, per comunitats autònomes (2015) i per estats de la UE (2014).	30
Figura 5. Supervivència relativa als cinc anys en homes i dones per als quatre tumors més freqüents i el total (% i IC95%), a Catalunya i Europa, cohort 2000-2007.	31
Figura 6. Costos de l'atenció sanitària oncològica per persona als països de la UE (2009).	33
Figura 7. A. Costos mensual i medians en intervals de 5 anys de fàrmacs antineoplàstics en el moment de l'aprovació per l'FDA (1968-2007); B. Trajectòria costos fàrmacs antineoplàstics aprovats per l'FDA (1996-2012).	43
Figura 8. Recerca acadèmica no comercial.	44
Figura 9. La recerca acadèmica de medicaments i el desenvolupament continu, i la seva relació amb els grups d'interès.	45
Figura 10. Evolució assaigs clínics segons promotor.	46
Figura 11. Preus del tractament antineoplàstic (2013) enfront de beneficis incrementals en supervivència i preu per any de vida guanyat enfront de l'any d'aprovació.	48
Figura 12. Llindars cost-efectivitat proposats ^{****} .	54
Figura 13. Avaluació del valor afegit de les novetats terapèutiques per part del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos.	61
Figura 14. Tipologies d'EPR.	63
Figura 15. Taxes d'incidència i mortalitat per càncer a Europa.	67
Figura 16. Disponibilitat de 55 medicaments d'oncologia amb llançament per primera vegada a nivell mundial en el període 2012-2016.	67
Figura 17. Disponibilitat de fàrmacs oncològics per al càncer colorectal a Europa.	70
Figura 18. Assaigs clínics en càncer.	74
Figura 19. Medicaments en desenvolupament de diferents classes d'immunoteràpia als EEUU, maig de 2017.	75
Figura 20. Aprovacions fàrmacs antineoplàstics FDA 1999-2008 vs 2009-2018.	76
Figura 21. Sol·licituds d'assessorament científic per àrea terapèutica EMA 2019 ²¹¹ .	77
Figura 22. Medicaments recomanats per a aprovació en l'àrea de les malalties neoplàstiques EMA 2019 ²¹¹ .	77
Figura 23. Número de pacients i número de preparacions antineoplàstiques IV, Servei Oncologia, entorn assistencial, període 2010-2019.	92
Figura 24. Número de pacients i número de dispensacions MHDA Dispensació Ambulatoria, Servei Oncologia, entorn assistencial, període 2010-2019.	92
Figura 25. Número de pacients i número de preparacions antineoplàstiques IV, Servei Oncologia, entorn assaig clínic, període 2010-2019.	93
Figura 26. Número de pacients i número de dispensacions tractament antineoplàstic específic oral, Servei Oncologia, entorn assaig clínic, període 2010-2019.	94
Figura 27. Evolució despesa (€) i número de pacients per classe, entorn assistencial.	116
Figura 28. Despesa (€) per classe i any, entorn assistencial.	116
Figura 29. Despesa (€) classe immunoteràpia per any, entorn assistencial.	118
Figura 30. Despesa (€) classe teràpia dirigida per any, entorn assistencial.	118
Figura 31. Despesa (€) classe citotòxic per any, entorn assistencial.	119

Figura 32. Despesa (€) classe radiofàrmac per any, entorn assistencial. _____	119
Figura 33. Patró ús diferents formes de trastuzumab, entorn assistencial. _____	126
Figura 34. Despesa (€) (90%) per localització tumoral i any, entorn assistencial. _____	132
Figura 35. Número de pacients (90%) per localització tumoral i any, entorn assistencial. _____	136
Figura 36. Ús de principis actius per any, mama, entorn assistencial. _____	144
Figura 37. Ús de principis actius per any, mama subtipus intrínsec HER2, entorn assistencial. _____	144
Figura 38. Ús de principis actius per any, mama subtipus intrínsec Luminal, entorn assistencial. _____	145
Figura 39. Ús de principis actius per any, mama subtipus intrínsec Triple negatiu, entorn assistencial. _____	145
Figura 40. Diagrama de caixa (boxplot) mama cost tractament complet/pacient (€), per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019. _____	147
Figura 41. Ús de principis actius per any, pulmó no microcític, entorn assistencial. _____	151
Figura 42. Ús de principis actius per any, melanoma, entorn assistencial. _____	151
Figura 43. Ús de principis actius per any, còlon, entorn assistencial. _____	152
Figura 44. Ús de principis actius per any, pròstata, entorn assistencial. _____	152
Figura 45. Ús de principis actius per any, ronyó, entorn assistencial. _____	153
Figura 46. Ús de principis actius per any, ovari, entorn assistencial. _____	153
Figura 47. Diagrama de caixa (boxplot) cost tractament complet/pacient (€), per localització tumoral, entorn assistencial, període 2010-2019. _____	157
Figura 48. Cost mitjà anual/pacient (€) per localització tumoral (90% despesa) i any, entorn assistencial. ____	160
Figura 49. Mapa de calor despesa (€), cost tractament complet/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral, període 2010-2019. _____	161
Figura 50. Mapa de calor despesa (€), cost tractament complet/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament, període 2010-2019. _____	161
Figura 51. Mapa de calor despesa (€), cost anual/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral, any 2019. _____	162
Figura 52. Mapa de calor despesa (€), cost anual/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament, any 2019. _____	162
Figura 53. Antiemètics, despesa (€) i percentatge, per principi actiu i any, entorn assistencial. _____	165
Figura 54. Eritropoetines, despesa (€) i número de pacients, darbepoetina vs eritropoetina biosimilar, per any, entorn assistencial. _____	166
Figura 55. Factors estimulants de colònies de granulòcits, despesa (€) i número de pacients, filgrastim original vs biosimilar, per any, entorn assistencial. _____	167
Figura 56. Àcid zoledrònic, despesa (€) i número de pacients per any, entorn assistencial. _____	168
Figura 57. Denosumab, despesa (€) i número de pacients per any, entorn assistencial. _____	169
Figura 58. Diagrama de caixa (boxplot) tractaments de suport, cost tractament complet/pacient (€), per principis actius, entorn assistencial, període 2010-2019. _____	170
Figura 59. Número de pacients per hospital i any, RSB, període 2010-2019. _____	172
Figura 60. Despesa (€) per hospital i any, RSB, període 2010-2019. _____	174
Figura 61. Variació del cost mitjà (€) per pacient i hospital en relació a la mitjana del conjunt d'hospitals comparats, per any, RSB, període 2010-2019. _____	176
Figura 62. Número d'assaigs clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any. _____	178
Figura 63. Número d'assaigs clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any, per fases. _____	179
Figura 64. Número d'assaigs clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any, per fases, segons tipus específic / no-específic de tumor (post autorització i rollover exclosos). _____	179
Figura 65. Número de pacients reclutats en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per localització tumoral (post autorització i rollover exclosos). _____	180
Figura 66. Número de pacients en tractament actiu en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases. ____	181
Figura 67. Despesa (€) per classe i any, entorn assaig clínic. _____	183

Figura 68. Evolució despesa (€) i número de pacients per classe, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. ____	185
Figura 69. Despesa (€) per localització tumoral (80% de la despesa del 2019) i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. _____	194
Figura 70. Número de pacients per localització tumoral (80 % dels pacients del 2019) i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic. _____	194
Figura 71. Proporció despesa antineoplàstics assistencial i aportada per promotor assaig clínic. _____	199
Figura 72. Proporció despesa antineoplàstics assistencial i potencialment evitada per assaig clínic. _____	199

Índex de contingut

ABSTRACT	19
RESUM	21
1 Introducció	23
1.1 Epidemiologia del càncer i rellevància clínica com a problema de salut	25
1.1.1 Càrrega global del càncer	25
1.1.2 Incidència i mortalitat del càncer a Espanya	26
1.1.3 Situació epidemiològica i tendències previsibles de la incidència i mortalitat del càncer a Catalunya	28
1.2 Càrrega econòmica del càncer	32
1.2.1 Costos del càncer	32
1.2.2 Costos del tractament farmacològic del càncer	34
1.2.2.1 Aprovació dels fàrmacs antineoplàstics	34
1.2.2.2 Costos dels fàrmacs antineoplàstics	41
1.2.2.3 Correlació entre preu i benefici clínic	47
1.2.2.4 Escales de benefici clínic	49
1.2.2.5 Cost-efectivitat	53
1.2.2.6 Reemborsament per valor	55
1.3 Accés a fàrmacs antineoplàstics	66
1.4 Innovació en recerca oncològica	73
1.5 Aportació fàrmacs en assaigs clínics	77
2 Justificació	81
3 Objectius	85
3.1 Objectiu general	87
3.2 Objectius específics	87
4 Material i mètodes	89
4.1 Àmbit	91
4.2 Mostra i període	91
4.2.1 Població entorn assistencial	91
4.2.2 Població entorn assaig clínic	93
4.3 Disseny	94
4.4 Dades	94
4.4.1 Sistemes d'informació obtenció i gestió de dades	94
4.4.2 Preparació i tractament de dades	97
4.4.3 Descripció de les dades	98
4.4.3.1 Dades generals de la població oncològica HUVH	98
4.4.3.2 Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn població assistencial	100
4.4.3.3 Anàlisi despesa comparativa entorn RSB	101
4.4.3.4 Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn població assaig clínic	105
4.4.3.4.1 Mostra assaigs clínics	105
4.4.3.4.2 Mostra població assaig clínic	105
4.5 Anàlisi estadística	106
4.6 Avaluació econòmica	106
4.6.1 Costos tractaments oncològics	106
4.6.2 Despesa tractaments pacients	107
4.6.2.1 Cost mitjà tractament per pacient i any	107
4.6.2.2 Cost mitjà tractament complet per pacient	108

4.6.3	Despesa evitada en assaigs clínics.....	108
4.6.3.1	Estimació aportació econòmica per promotor.....	108
4.6.3.2	Estimació despesa potencial evitada.....	109
5	Resultats	111
5.1	Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn assistencial	113
5.1.1	Tractament antineoplàstic	113
5.1.2	Tractament de suport.....	163
5.1.2.1	Antiemètics	163
5.1.2.2	Eritropoetines.....	163
5.1.2.3	Factors estimulants de colònies de granulòcits (G-CSFs)	163
5.1.2.4	Hipocalcemiants	164
5.2	Anàlisi despesa entorn RSB	171
5.2.1	Número de pacients	171
5.2.2	Despesa	172
5.2.3	Cost mitjà per pacient	175
5.3	Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn assaig clínic.....	178
5.3.1	Mostra assaigs clínics	178
5.3.2	Població entorn assaig clínic	181
5.3.2.1	Despesa tractaments pacients	182
5.3.2.2	Despesa evitada	194
5.3.2.2.1	Estimació aportació econòmica per promotor.....	194
5.3.2.2.2	Estimació despesa potencial evitada.....	195
6	Discussió	201
6.1	Entorn assistencial: antineoplàstics.....	203
6.1.1	Anàlisi despesa per fàrmac.....	203
6.1.2	Anàlisi despesa per localització tumoral	207
6.2	Tractament de suport	210
6.3	Entorn RSB.....	212
6.4	Entorn assaig clínic.....	215
6.5	Aportació econòmica i despesa potencialment evitada	216
7	Conclusions	225
8	Línies de futur	231
9	Bibliografia.....	237

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality in the world. Its growing incidence and prevalence and advances in diagnostic and treatment tools motivate an open debate about the economic burden it may place on health systems and has raised concerns about access to this technological innovation. In this context, it is necessary to know the use of drugs in cancer treatment in conditions of real clinical practice. On the other hand, clinical research in oncology has exponentially grown in recent times. It is well-recognized the implications on economic aspects related to the execution of the trials, especially regarding the benefits of the supply of drugs in research and its impact on the budgets of the health system. However, detailed quantification in a broad and homogeneous way and in our environment is scarce.

Our study analyzes the use of drugs in the treatment of solid malignant tumors of adults at the Vall d'Hebron University Hospital (VHUH) during the period 2010-2019 and the associated expenditure, makes a comparison with the hospitals of the same level of complexity of the Barcelona Health Region (BHR), and analyzes clinical research in this period and the impact it can have on the sustainability of the health system. It is an ambispective observational study of prevalence, with analysis of the data on the use and cost of antineoplastic treatment and supportive treatment, through the integration of the different information systems used for the conventional care population and the population included clinical trials.

During the 2010-2019 study period, 13,209 different adult patients received specific antineoplastic treatment in a conventional care setting, which a total cost € 120,396,096. By pharmacological class, targeted therapy stands out (75.22% of expenditure, 21.3% of patients) compared to the group of conventional cytotoxics (17.25% of expenditure, 76.37% of patients). Immunotherapy is the pharmacological group that has experienced the most significant relative increase in spending, especially in the latest years. Only 11 tumor locations account for 90% of expenditure and 71% of patients, highlighting breast cancer with the highest expenditure (34.64%) and the highest number of patients (26.32%), and melanoma as the one that has experienced the greatest relative variation. The average annual cost per patient is highly variable depending on the pathology. The relevance of the difference in monthly cost per patient that has been identified for the different intrinsic subtypes in breast cancer patients during 2019 (HER2 € 2,661 / month, Luminal € 881 / month, Triple negative € 386 / month) makes us raise the suggestion of individualized billing rates for certain clinical conditions.

In a comparative analysis between 8 centers of the same level of complexity of the BHR, the VHUH stands out as a center of maximum efficiency, with an average cost per patient lower than the average of the average costs of the selected hospitals.

In the clinical trials setting for the treatment of adult solid malignancies, during the period 2010-2019, HUVH has treated 10,488 patients. Distributions of expenditures in the conventional care and clinical trial populations clearly indicate an increase in the use of innovative and high-cost therapies in the clinical trial population. Clinical trial antineoplastic treatments have provided a huge economic contribution to VHUH and an estimate of the cost potentially avoided by conducting clinical trials of 44% and 48% respectively, with regards to the total cost of commercialized antineoplastic drugs in both populations.

This study provides detailed insights on the economic burden of the oncological treatment in the VHUH gathering information of real costs of our hospital practice, and confirms that clinical research not only provides early access to therapeutic innovation guaranteeing a model of excellence but also contributes to sustainability of the health systems.

RESUM

El càncer és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat al mon. La seva creixent incidència i prevalença i els avenços en eines de diagnòstic i tractament motiven una font de debat sobre la càrrega econòmica que pot suposar per als sistemes públics sanitaris i ha generat preocupació sobre l'accés a aquesta innovació tecnològica. En aquest context es fa necessari conèixer l'ús de fàrmacs en el tractament del càncer en condicions de pràctica clínica real. D'altra banda la recerca clínica oncològica s'ha multiplicat en els darrers temps. Hi ha apreciacions sobre aspectes econòmics relacionats amb l'execució dels assaigs, i especialment respecte els beneficis del subministrament de fàrmacs en investigació i el seu impacte sobre els pressupostos del sistema sanitari, poc quantificat de forma àmplia i homogènia i en el nostre entorn.

El nostre estudi analitza l'ús de fàrmacs en el tractament de tumors malignes sòlids de l'adult a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) durant el període 2010-2019 i la despesa associada, realitza una comparativa amb els hospitals del mateix nivell de complexitat de la Regió Sanitària de Barcelona (RSB), i analitza la recerca clínica en aquest període i l'impacte que la mateixa pot tenir sobre la sostenibilitat del sistema sanitari. És un estudi de prevalença observacional ambispectiu, amb anàlisi de les dades d'ús i cost del tractament antineoplàstic i del tractament de suport, a través de la integració dels diferents sistemes d'informació utilitzats per a la població assistencial i la població inclosa en assaig clínic.

Durant el període d'estudi 2010-2019 13.209 pacients adults diferents han rebut tractament antineoplàstic específic en entorn assistencial, que ha suposat una despesa de 120.396.096 €. Per classe farmacològica destaca la teràpia dirigida (75,22% de la despesa, 21,3% dels pacients) front al grup de citotòxics convencionals (17,25% de la despesa, 76,37% dels pacients). La immunoteràpia és el grup farmacològic que ha experimentat un augment relatiu de la despesa més rellevant. Només 11 localitzacions tumorals expliquen el 90% de la despesa i el 71% dels pacients, destacant el càncer de mama amb la major despesa (34,64%) i major número de pacients (26,32%), i el melanoma com la que ha experimentat una variació relativa major. El cost mitjà anual per pacient és molt variable per patologies. La rellevància de la diferència del cost mensual per pacient que s'ha identificat per als diferents subtipus intrínsecs en el pacient amb càncer de mama durant l'any 2019 (HER2 2.661 €/mes, Luminal 881 €/mes, Triple negatiu 386 €/mes) ens fa plantejar el suggeriment de tarifes de facturació per certs condicionants clínics.

En una anàlisi comparativa entre 8 centres del mateix nivell de complexitat de la RSB destaca l'HUVH com un centre de màxima eficiència, amb cost mitjà per pacient inferior a la mitjana dels costos mitjans dels hospitals seleccionats.

En entorn d'assaig clínic per al tractament de tumors malignes sòlids de l'adult, durant el període 2010-2019, l'HUVH ha tractat 10.488 pacients. Les distribucions de les despeses en

les poblacions assistencial i d'assaig clínic indica clarament un major ús de teràpies innovadores i d'alt cost en la població d'assaig. Els tractaments antineoplàstics d'assaig han suposat una aportació econòmica per a l'HUVH i una estimació de la despesa potencialment evitada per la realització d'assaigs clínics del 44% i del 48% respectivament, respecte el total de la despesa en antineoplàstics de les dues poblacions.

L'estudi presentat permet conèixer la càrrega econòmica del tractament oncològic a l'HUVH a partir d'informació de costos reals de la nostra pràctica hospitalària, i afirmar que la recerca possibilita un accés precoç a la innovació garantint un model d'excel·lència conjuntament amb una medicina sostenible per al sistema públic sanitari.

1 Introducció

1.1 Epidemiologia del càncer i rellevància clínica com a problema de salut

1.1.1 Càrrega global del càncer

El càncer és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat al món. L'any 2012 es van registrar al voltant de 14 milions de nous casos¹. Les estimacions poblacionals preveuen que el número de nous casos augmenti aproximadament en un 70% en els propers anys, arribant aproximadament als 24 milions de casos l'any 2035². Els tumors més freqüents diagnosticats a nivell mundial són en homes els de pulmó (16,7% del total), pròstata (15,0%), colorectal (10,0%), estómac (8,5%) i fetge (7,5%), i en dones els de mama (25,2% del total), colorectal (9,2%), pulmó (8,7%), cèrvix (7,9%), i estómac (4,8%).

La prevalença estimada per al 2012 indica que hi va haver 8,7 milions de persones (majors de 15 anys) vives que s'havien diagnosticat de càncer l'any previ, 22,0 milions amb un diagnòstic en els 3 anys previs, i 32,6 milions amb un diagnòstic en els 5 anys previs².

El càncer és la segona causa de mort al món. L'any 2015 va ocasionar 8,8 milions de defuncions. Quasi una de cada sis defuncions al món es deu a aquesta patologia².

Entre els homes, el càncer de pulmó té les taxes més altes d'incidència i mortalitat (34,2 i 30,0 per 100.000 habitants i any respectivament). El càncer de pròstata té la segona taxa més alta d'incidència (31,1 per 100.000), no molt per sota de la del càncer de pulmó, però en canvi presenta una taxa de mortalitat (7,8 per 100.000) considerablement inferior. El diferencial entre la incidència i la mortalitat per a aquests dos càncers reflecteix la millor supervivència del càncer de pròstata. Els càncers d'estómac, fetge i esòfag són tres dels altres càncers majors en l'home que juntament amb el de pulmó tenen una relativament pobra supervivència i on per tant les taxes de mortalitat són properes a les d'incidència (taxes d'incidència i mortalitat del 17,4 i 12,7 per 100.000, respectivament, per al càncer d'estómac, 15,3 i 14,3 per 100.000 per al càncer de fetge, i 9,0 i 7,7 per 100.000 per al càncer esofàgic. L'altre càncer majoritari en homes és el càncer colorectal, que presenta una taxa d'incidència de 20,6 per 100.000 però una taxa de mortalitat considerablement inferior, del 10,0 per 100.000. Entre les dones, el càncer de mama té una taxa d'incidència (43,3 per 100.000) considerablement més alta que qualsevol altre càncer. El següent més alt és el colorectal (14,3 per 100.000), seguit dels càncers de cèrvix (14,0), pulmó (13,6), úter (8,2) i estómac (7,5). Malgrat això, el càncer de mama té una relativament baixa taxa de mortalitat, i per tant encara que presenta la taxa de mortalitat més alta de qualsevol càncer en la dona (12,9 per 100.000), les seves taxes són menys d'un terç de la taxa d'incidència i no massa superior a la taxa de mortalitat del càncer de pulmó (11,1 per 100.000), que és la segona més elevada entre els càncers femenins. De manera molt similar als homes, la taxa de mortalitat del càncer d'estómac (5,7 per 100.000) no és massa diferent de la taxa d'incidència, però les taxes de mortalitat per a la resta de càncers majoritaris en les dones -càncer colorectal (6,9 per 100.000), cèrvix (6,8) i,

especialment, úter (1,8)- són substancialment inferiors que les corresponents taxes d'incidència (OMS)².

1.1.2 Incidència i mortalitat del càncer a Espanya

Respecte l'epidemiologia del càncer a Espanya, la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) publica un informe anual que recull les dades més actualitzades d'incidència, mortalitat, supervivència i prevalença de càncer a Espanya³. Per a l'elaboració d'aquest informe es revisa la bibliografia més rellevant, les dades proporcionades per l'*Instituto Nacional de Estadística* (INE)⁴ i pels grups cooperatius EURO CARE (EURO CARE-5)⁵ i REDECAN (*Red Española de Registros de Cáncer*)⁶. Les seves estimacions es realitzen a partir de les dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) mitjançant la plataforma *The Global Cancer Observatory* (GCO), que reuneix els esforços dels diferents projectes de la IARC (Agència Internacional per a la Investigació del Càncer) entre els què es troben GLOBOCAN, *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5), i a partir de les dades que projecta el *Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer* (AECC). A l'informe publicat el 2020 es descriu el càncer com una de les principals causes de morbiditat a Espanya, amb una estimació de 277.394 casos diagnosticats per a l'any 2020.

La incidència estimada per al 2020 dels diferents tipus tumorals a Espanya, segons càlculs del REDECAN, mostra que els tumors més freqüentment diagnosticats són els de còlon i recte, pròstata, mama, pulmó i bufeta urinària (figura 1). El número absolut de càncers diagnosticats a Espanya ha continuat en augment des de fa dècades en probable relació amb l'augment poblacional (la població d'Espanya va créixer en 163.336 persones durant la primera meitat de 2019 i es va situar en 47.100.396 habitants), l'envelliment de la població (l'edat és un factor de risc fonamental en el desenvolupament del càncer), l'exposició a factors de risc (com el tabac, l'alcohol, la contaminació, l'obesitat, el sedentarisme, entre d'altres) i, en alguns tipus de càncer com el colorectal i els de mama, cèrvix o pròstata, l'augment de la detecció precoç³.

Atesa la seva alta prevalença, i d'acord amb les dades de l'INE, els tumors constitueixen una de les principals causes d'ingrés hospitalari. L'any 2015 van suposar la tercera causa d'estada hospitalària (3.599.306 estades), per darrera de les malalties de l'aparell circulatori (4.766.949 estades) i respiratori (3.886.462 estades). A la figura 2 es reflecteixen els tumors més prevalents a la població general espanyola per a l'any 2018 (prevalença als 5 anys) segons dades de GLOBOCAN 2018³.

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.604
Esófago	2.383
Estómago	7.577
Colon y recto	44.231
Colon	30.068
Recto	14.163
Hígado	6.595
Vesícula biliar	2.975
Páncreas	8.338
Laringe	3.211
Pulmón	29.638
Melanoma de piel	6.179
Mama	32.953
Cérvix Uterino	1.972
Cuerpo Uterino	6.804
Ovario	3.645
Próstata	35.126
Testículo	1.310
Riñón (sin pelvis)	7.300
Vejiga urinaria	22.350
Encéfalo y sistema nervioso	4.415
Tiroides	5.304
Linfoma de Hodgkin	1.506
Linfomas no hodgkinianos	9.188
Mieloma	3.198
Leucemias	6.242
Otros	16.351
Todos excepto piel no melanoma	277.394

Figura 1. Incidència estimada de nous casos de càncer a Espanya en ambdós sexes per a l'any 2020, segons localització tumoral.

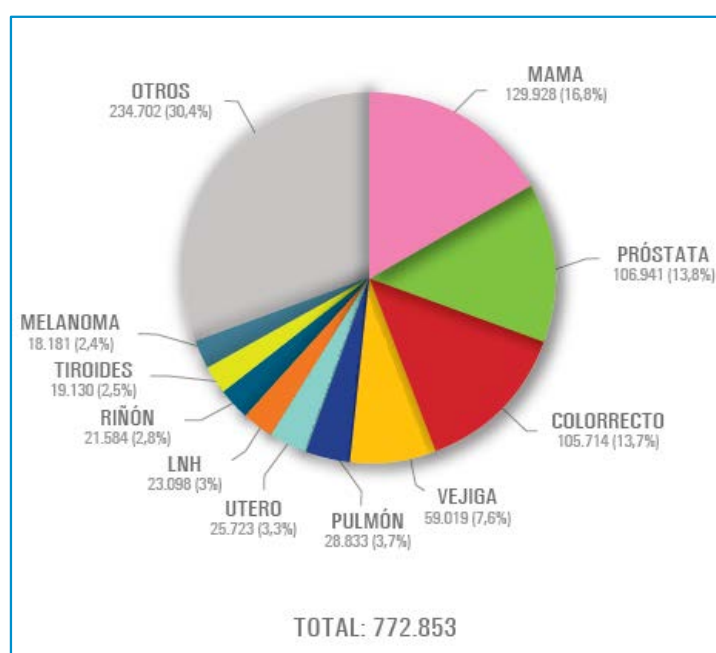


Figura 2. Estimació de la prevalença a 5 anys dels tumors a Espanya en ambdós sexes per a l'any 2018 (població general).

A Espanya el càncer també és una causa fonamental de mortalitat, ja que segons les dades de l'INE corresponents a l'any 2018, els tumors van representar la segona causa de mort a Espanya (26,4% de les morts) per darrera de les malalties del sistema circulatori (28,3% de les morts). Els tumors responsables del major número de morts en l'any 2018 a Espanya en la població general van ser el càncer de pulmó (22.133 defuncions) i el càncer de còlon (11.265 defuncions), seguits a una gran distància del càncer de pàncrees (7.132 defuncions), el càncer de mama (6.621 defuncions), i de pròstata (5.841 defuncions)⁴.

Recentment s'han publicat les dades de supervivència dels pacients amb càncer a Espanya entre els anys 2000-2007 dels 8 registres espanyols participants en el projecte EUROCCARE, i encara que necessàriament les dades no poden reflectir els avenços del tractament esdevinguts en els darrers 10 anys, que es faran evidents a la propera dècada, confirmen l'augment de supervivència dels darrers anys⁵. La taxa de supervivència relativa estandarditzada per edat és similar a la de la resta de països del nostre entorn, situant-se a Espanya en un 52,82%⁶. Segons dades del REDECAN corresponents al sexeni 2008-2013, elaborades a partir de la informació proporcionada per 13 registres de càncer poblacionals a Espanya (Astúries, Canàries, Castelló, Ciutat Real, Conca, Euskadi, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Múrcia, Navarra i Tarragona) la supervivència neta a 5 anys dels pacients diagnosticats en el període 2008-2013 va ser de 55,3% en els homes i del 61,7% en les dones³.

1.1.3 Situació epidemiològica i tendències previsibles de la incidència i mortalitat del càncer a Catalunya

En el nostre entorn el càncer és una de les causes més importants de mortalitat i representa una important càrrega de morbiditat. Les dades d'incidència i mortalitat s'han analitzat amb motiu de l'elaboració del Pla contra el càncer a Catalunya 2015-2020^{7,8}, i es pot destacar que el càncer de pròstata és el tumor més freqüent en els homes, seguit del de pulmó i el colorectal, pràcticament igualats. Mentre que en les dones, el càncer de mama és, de llarg, el tumor més freqüent seguit del de còlon i recte. Cal esmentar que el càncer colorectal és el tumor més freqüent si es compten homes i dones conjuntament (figura 3).

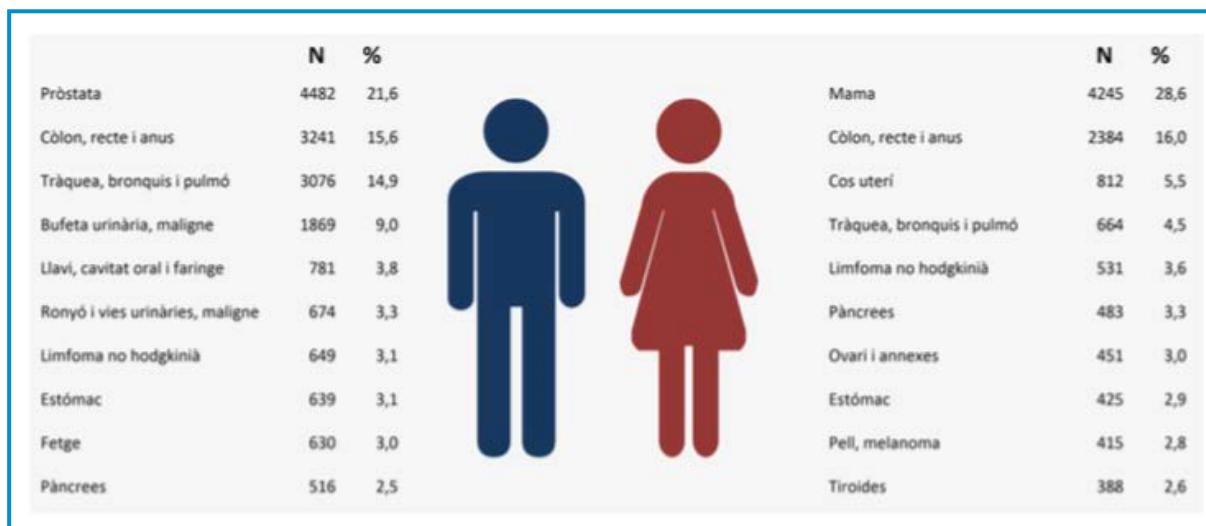


Figura 3. Casos de càncer incidents anuals i freqüència relativa de les 10 localitzacions més freqüents a Catalunya. Període 2008-2012.

Font: Registre del càncer de Catalunya 2016, a partir de les dades proporcionades pel Registre del Càncer de Girona (http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer/), el Registre del Càncer de Tarragona (<https://funca.cat/registre>) i l'Institut d'estadística de Catalunya (www.idescat.cat)⁷.

La tendència creixent en la incidència del càncer de pròstata en els homes ha estat molt intensa en el període 2003-2007 (hi ha hagut un increment interanual del 6,3%, un augment més fort fins a l'any 2000, i després s'ha produït una reducció, determinada potser per l'ús inapropiat del PSA), mentre que la incidència ha baixat en els tumors relacionats amb el tabac, com els de laringe, cavitat oral i esòfag, i estómac. En les dones, el creixement del càncer de pulmó, juntament amb els tumors associats al tabac com els tumors de ronyó i cavitat oral, és molt significatiu i és atribuïble en part a l'increment del tabaquisme, en aquest sexe, iniciat als anys 70 del darrer segle.

Tenint en compte les previsions demogràfiques fetes per l'Institut d'Estadística de Catalunya, les projeccions de la incidència fins a l'any 2020, efectuades a partir de les dades d'incidència dels registres de càncer de Girona i Tarragona, permeten estimar el nombre de casos previsibles. Els detalls metodològics es poden veure en l'article on es descriu amb detall⁹. Les dades indiquen que el nombre de casos de càncer a Catalunya passarà de 21.592 homes diagnosticats de càncer l'any 2010 a 26.455 casos el 2020, mentre que, en les dones, el nombre de casos incidents passarà de 14.741 l'any 2010 a 18.345 el 2020. En total, això suposa un creixement del 22,5% i 24,5%, respectivament. Aquest increment és especialment important en els tumors de còlon i recte, i en els de pròstata, seguit dels tumors hematològics i de fetge, mentre que, en les dones, el creixement en nombre absolut esperat del càncer de pulmó destaca per sobre de qualsevol altre tumor. A partir de models estadístics, s'ha analitzat quin percentatge de l'increment (o decrement) en el nombre de casos de càncer incidents és atribuïble a canvis demogràfics (envelliment i mida) i/o a canvis en l'exposició a factors de risc propis de cada localització tumoral (coneguts o no).

Aquest creixement del 22,5% del nombre de casos incidents en els homes es pot atribuir en un 12% a l'envelliment; en un 8%, al creixement poblacional, i en un 2%, als factors de risc. En els homes, aquesta distribució varia molt segons cada tumor i destaca el descens del risc en els tumors associats al tabac, atribuïble al canvi de tendència observat en aquest sexe respecte d'aquest hàbit.

En les dones, el pes de cada component és diferent, un 9% és atribuïble a l'envelliment; un 8%, al creixement demogràfic, i un 8%, als factors de risc. Aquest percentatge superior en les dones és atribuïble a l'augment dels tumors relacionats amb el tabac, imputable a l'increment d'aquest hàbit en aquest gènere tot i que actualment s'està estabilitzant.

En l'entorn europeu, Catalunya té unes taxes d'incidència globals intermèdies-altes en homes i baixes en dones, amb l'excepció molt rellevant del càncer de bufeta urinària, en què tenim una de les incidències més elevades d'Europa.

Respecte la mortalitat els grans grups de causes de mort més freqüents a Catalunya són els tumors en els homes i les malalties de l'aparell circulatori en les dones, aplegant aquestes dues causes més de la meitat de defuncions. Però considerant tots dos sexes conjuntament els tumors són la principal causa de defunció. La mortalitat ha disminuït un 9%, el 10,8% en homes i el 7,5% en dones.

La taxa estandarditzada de mortalitat a Catalunya se situa per sota de la mitjana estatal, en dones la taxa de Catalunya és la quarta més baixa i en homes és la cinquena. Catalunya té la segona taxa de mortalitat més baixa en dones en comparació amb els estats membres de la Unió Europea (UE), i en homes ocupa la vuitena posició de vint-i-nou (figura 4)¹⁰.

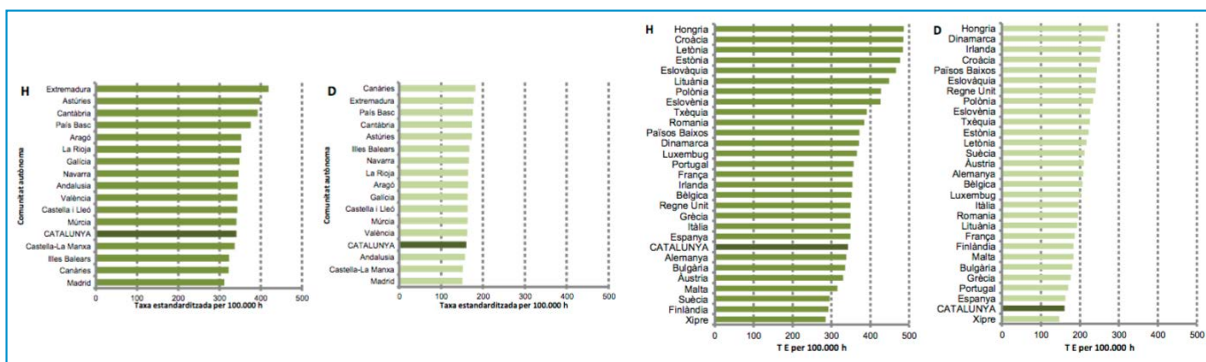


Figura 4. Taxa estandarditzada de mortalitat per càncer per sexe, per comunitats autònomes (2015) i per estats de la UE (2014).

Font: INE 2015

<http://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?type=pcaxis&path=/t15/p417/a2015/&file=pcaxis>), Eurostat 2014 (http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=h1th_cd_asdr2&lang=en), Registre de Mortalitat de Catalunya 2014 (http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/mortalitat/).

Finalment, cal destacar a Catalunya la millora de la supervivència observada en el marc del projecte EUROCARE-5 en el període 1999-2007, en bona mesura explicada per guanys rellevants en la supervivència del càncer de pròstata producte de l'avançament del diagnòstic per cribratge oportunista, però també per la millora en molts altres tumors de menor magnitud però d'impacte clínic significatiu, com és el cas del càncer de mama o el colorectal que, com a conseqüència, origina un augment dels pacients que sobreviuen a la malaltia⁵. La taxa de supervivència relativa per càncer als cinc anys en el període 2005-2007 a Catalunya ha estat del 54,0% en homes i del 62,5% en dones. La supervivència i la seva tendència al llarg del període 2005-2007 varia en funció de la localització tumoral: és alta (superior al 80%) i amb tendència d'increment per al càncer de pròstata i el càncer de mama; presenta valors intermedis (entre el 50% i el 80%) en el càncer colorectal, de bufeta urinària i de cos uterí amb una tendència creixent en el càncer colorectal i el cos uterí i estabilitat en el càncer de bufeta; i és baixa (no supera el 20%) en el càncer de pulmó sense que s'observi una clara tendència de creixement. En el context europeu Catalunya se situa en la mitjana europea pel que fa a la supervivència global, tant en els homes com en les dones. Pel que fa als tumors més freqüents, la supervivència és lleugerament superior en el càncer colorectal, de pulmó i de mama en les dones i en el càncer de pròstata i de bufeta urinària en els homes (figura 5)¹⁰.

Homes		
Localització tumoral	Catalunya	Europa
Còlon, recte i anus	55,3 (53,6-57,1)	55,1 (54,9-55,4)
Tràquea, bronquis i pulmó	10,9 (10,0-12,0)	11,7 (11,5-11,8)
Pròstata	87,4 (86,1-88,8)	84,0 (83,8-84,2)
Bufeta urinària	18,3 (13,7-24,6)	16,5 (15,7-17,3)
Total excepte pell no melanoma	51,8 (51,2-52,5)	50,4 (50,3-50,5)

Dones		
Localització tumoral	Catalunya	Europa
Còlon, recte i anus	58,0 (56,0-60,1)	55,4 (55,1-55,6)
Tràquea, bronquis i pulmó	18,6 (15,6-22,1)	15,6 (15,3-15,9)
Mama	84,7 (83,5-85,8)	83,8 (83,6-83,9)
Cos uterí	75,4 (72,5-78,5)	77,6 (77,2-78,0)
Total excepte pell no melanoma	61,1 (60,4-61,9)	59,3 (59,2-59,4)

Figura 5. Supervivència relativa als cinc anys en homes i dones per als quatre tumors més freqüents i el total (% i IC95%), a Catalunya i Europa, cohort 2000-2007.

Font: Registre del Càncer de Catalunya 20167 i Eurocare5.

Entre els objectius del Pla de Salut de Catalunya en l'horitzó 2020 n'hi ha quatre relacionats amb la reducció de l'impacte del càncer en la població catalana: reduir en un 10% la taxa de mortalitat per càncer, incrementar en un 15% la taxa de supervivència per càncer als cinc anys, reduir en un 10% la taxa de mortalitat per càncer de mama en dones i reduir en un 5% la taxa de mortalitat per càncer colorectal¹⁰.

1.2 Càrrega econòmica del càncer

1.2.1 Costos del càncer

La tecnologia mèdica és cada vegada més costosa en la majoria dels camps de la medicina clínica. L'oncologia no s'ha salvat de qüestions relacionades amb el cost, en part derivades de l'enorme progrés científic que ha generat noves eines de diagnòstic, tractament i seguiment dels nostres pacients. El cost creixent de l'atenció sanitària en general (i la cura del càncer en particular) planteja preguntes complexes relacionades amb els seus efectes sobre la nostra economia i els ciutadans de la nostra societat, que s'ha vist reflectit en debats de política sanitària¹¹.

El cost a nivell mundial de la teràpia antineoplàstica i de la teràpia de suport va arribar als 113.000 milions de dòlars l'any 2016, representant un increment anual de l' 11% respecte l'any anterior. Els Estats Units i la zona EU5 (Espanya, Regne Unit, Alemanya, França i Itàlia) van suposar respectivament el 46% i el 21% dels costos mundials. La taxa de creixement anual del tractament antineoplàstic ha estat del 8,7% en els anys 2011-2016, considerablement superior al creixement del 4,9% anual registrat per a l'anterior període 2006-2011. S'estima que aquests costos suposaran 147.000 milions de dòlars l'any 2021¹².

Un estudi que avalua el cost del càncer comparativament en 27 països de la UE l'any 2009 mostra que el cost va suposar 126 bilions € anuals i que el 40% va ser en atenció sanitària. La despesa va ser equivalent a 102 € per persona, amb una gran variabilitat entre països des de 16€/persona a Bulgària fins 184€/persona a Luxemburg. Espanya es situa al terme mig amb una despesa de 90€/persona (figura 6). El factor predictiu més important de l'augment de la despesa sanitària en càncer és el producte interior brut per habitant. A Espanya la despesa en càncer va suposar un 4% del total de despesa sanitària i un 0,86% del producte interior brut (PIB). La despesa en fàrmacs en el conjunt de la UE va suposar un 27% del total dels costos (variabilitat 15% a 61%), en canvi a Espanya proporcionalment aquesta partida va ser superior a la mitja (37%)¹³.

Diferents estudis realitzen estimacions del cost total del càncer a Espanya, es descriu per a l'any 2015 de 7.168 milions € (4.818 milions € costos directes i 2.350 milions € costos indirectes), que va suposar un 10,93% de la despesa sanitària global i un 0,66% del PIB i una despesa de 154,34€ per persona. Els costos d'antineoplàstics van ser el 36,6 % dels costos directes i el 16,31% de la despesa total farmacèutica¹⁴.

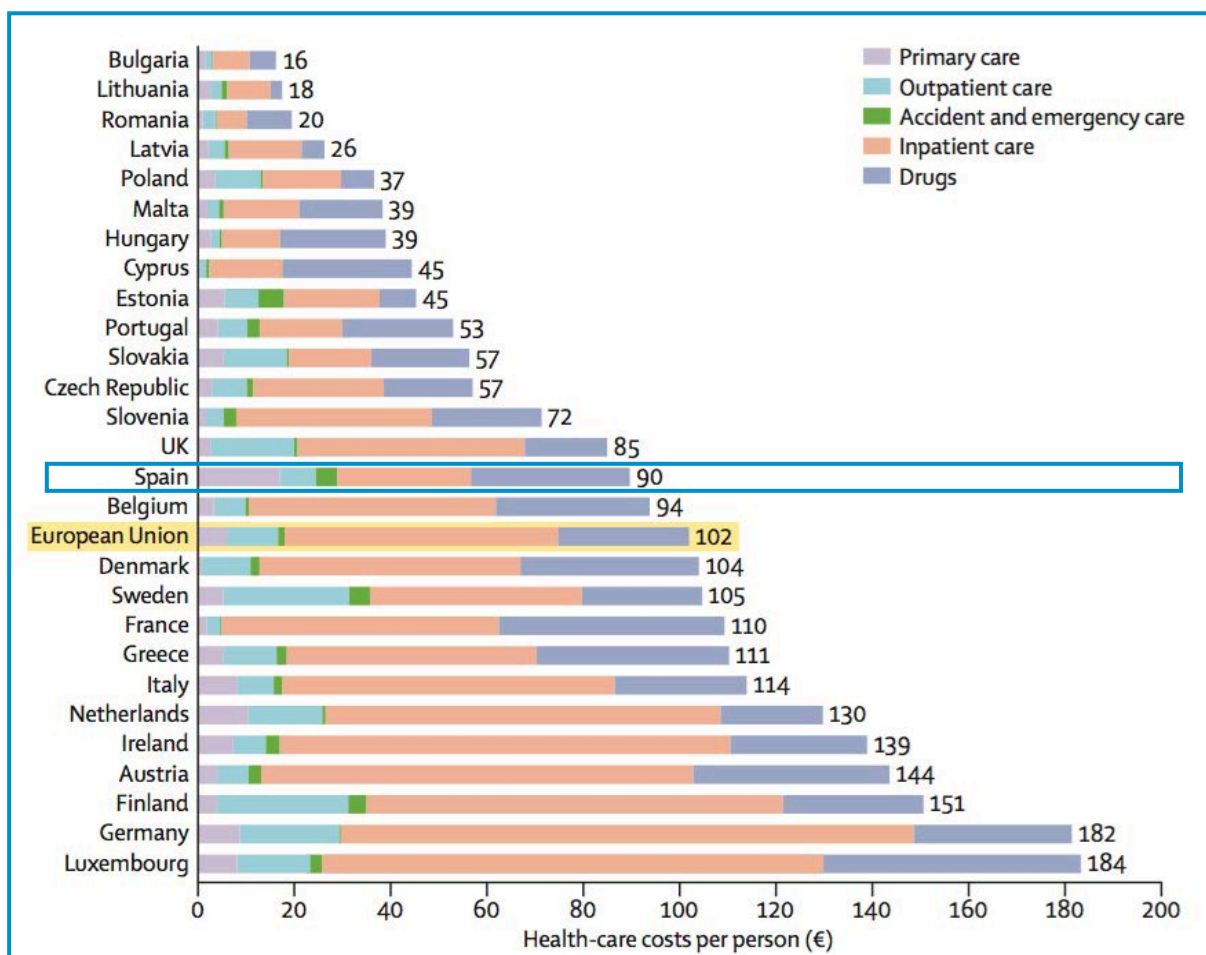


Figura 6. Costos de l'atenció sanitària oncològica per persona als països de la UE (2009).
 Font: Luengo-Fernández¹³.

En els països sense cobertura sanitària pública universal com els EEUU les societats científiques analitzen els diferents costos que han d'afrontar els pacients o les seves assegurances mèdiques i suggereixen establir polítiques de prevenció i detecció precoç per a promoure la reducció de costos¹⁵. En aquest escenari la preocupació pels costos ocupa bona part del diàleg entre oncòleg i pacient^{16,17}, s'avalua com l'increment de costos afecta la cobertura i la càrrega econòmica individual¹⁸ i hi ha diferents estudis que demostren que els pacients que han d'afrontar majors pagaments pateixen més suspensions i endarreriments del tractament^{19,20,21}.

S'ha suggerit que menors inversions en política sanitària es relacionen amb un increment en mortalitat per càncer, i que aquesta diferència seria major en aquelles patologies que disposen de tractaments efectius i mètodes de cribratge, com és el cas del càncer de mama. En una anàlisi de registres demogràfics i de càncer i de les inversions en salut pública dels 27 estats membres de la UE, la despesa sanitària superior als països d'Europa occidental es

relaciona amb increment en la incidència i disminució de la mortalitat per càncer en aquests països²².

1.2.2 Costos del tractament farmacològic del càncer

1.2.2.1 Aprovació dels fàrmacs antineoplàstics

En el procés d'introducció d'un nou fàrmac que s'inicia amb una sol·licitud d'autorització fins que arriba al mercat i pot acabar en la seva aplicació terapèutica a un pacient, hi participen diferents organismes que prenen decisions a quatre nivells del sistema sanitari²³:

- Agències d'Avaluació de Medicaments (agències reguladores)
- Ministeri de Sanitat, Serveis Socials i Igualtat (MSSSI)
- Conselleries de Sanitat de les Comunitats Autònomes (CCAA)
- Institucions sanitàries de les àrees assistencials

AGÈNCIES REGULADORES

Les agències reguladores, com l'*European Medicines Agency* (EMA) i les agències dels estats membres, com l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS), són les responsables de l'autorització de comercialització d'un nou fàrmac. Aquesta autorització es concedeix en base a criteris científics de qualitat, seguretat i eficàcia. Des de fa anys existeixen criteris tècnics comuns a la UE per a l'avaluació i autorització dels medicaments. Això permet que existeixin procediments d'autorització d'àmbit europeu i que els medicaments puguin optar bé a una autorització en un país determinat (procediment nacional), amb validesa només per a aquell país, o a una autorització vàlida per a més països dins de la UE (procediment descentralitzat i reconeixement mutu), o bé per a tots els països de la UE (procediment centralitzat), augmentant l'eficàcia i eficiència de la xarxa d'agències europees de medicaments²⁴.

L'avaluació de l'agència reguladora presentava alguns punts conflictius: no realitza comparacions amb els medicaments ja disponibles, la fitxa tècnica autoritzada no esmenta alternatives terapèutiques, les avaluacions nacionals poden ser menys rigoroses que les centralitzades, l'EMA depèn fonamentalment de les aportacions econòmiques de la indústria, la indexació de la fitxa tècnica i els informes d'avaluació europeus és per nom comercial en lloc de denominació comuna internacional. Aquests es van intentar millorar amb les disposicions de la legislació aprovada el 2004 (major transparència de les agències europea i nacional sobre varis aspectes decisoris i documentació, major transparència sobre conflicte d'interessos, incorporació de la comparació amb alternatives terapèutiques disponibles en el cas de noves indicacions d'un fàrmac amb patent a punt de caducar i per a justificar la prolongació de la mateixa, ampliació del número de medicaments que s'han d'avaluar

obligatòriament de forma centralitzada, re avaluació obligatòria de l'autorització de comercialització als 5 anys, bases normatives per a fer públics registres i bases de dades)^{25,26}. Malgrat això encara subsisteix la possibilitat de que els nous fàrmacs aprovats a Europa siguin en realitat menys eficaços i/o segurs que les alternatives disponibles i no s'ha aplicat aquesta legislació en totes les seves possibilitats, i no es coneix molta informació respecte l'avaluació. Les oportunitats de millora són evidents²⁷.

També cal destacar que les agències reguladores avaluen però no seleccionen: l'avaluació es basa en l'evidència generada per la indústria farmacèutica, no aporta evidència comparativa, no posiciona el fàrmac front alternatives terapèutiques disponibles, no té en compte el valor terapèutic afegit i no incorpora anàlisi econòmica²⁸.

MINISTERI DE SANITAT

En el *Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud (SNS)* espanyol per als anys 2005-2009, presentat pel MSSSI (novembre 2004) i la *Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios* (2006) s'estableixen les mesures d'avaluació de nous medicaments, informació i coordinació, així com les condicions de finançament de nous medicaments. Entre les mesures contemplades a la fixació de preus dels medicaments, estableix que els fàrmacs catalogats com innovació excepcional o d'interès terapèutic rellevant seran finançats automàticament^{29,30}.

El *Real Decreto 1015/2009* de 19 de juny regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials³¹. A l'àrea de la terapèutica oncohematològica aquest ús és molt freqüent i variable en el nostre entorn, per causes multifactorials (àmplia varietat de subtipus moleculars, mal pronòstic i risc vital de la malaltia recurrent o metastàtica que condiciona la valoració risc-benefici, llarg i costós procés aprovació de nous fàrmacs, ràpida difusió de resultats preliminars)^{32,33}. Amb la ràpida evolució en oncohematologia dels avenços en investigació en noves teràpies dirigides i immunoteràpia aquest ús de fàrmacs en indicacions no autoritzades és encara més elevat³⁴.

En un context de crisi econòmica es van introduir uns descomptes en la compra de medicaments d'ús humà fabricats industrialment amb càrrec a fons públics del SNS a través dels serveis de farmàcia dels hospitals, dels centres de salut i de les estructures d'atenció primària: el *Real Decreto-Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público* va obligar a unes deduccions del 7,5% sobre el preu de compra, del 4% en el cas de medicaments orfes i del 15% en aquells per als quals no existeix genèric o biosimilar autoritzat a Espanya, inclosos els d'ús hospitalari, per als quals hagin transcorregut deu anys des de la data de decisió de finançament amb càrrec a fons públics, o onze en el cas d'haver estat autoritzada una nova indicació³⁵.

El *Real Decreto-Ley 9/2011*, va introduir alguns canvis, establint que una vegada autoritzat i registrat un medicament, el Ministeri de Sanitat decidiria, abans de la seva comercialització,

la inclusió (i la seva modalitat) en la prestació farmacèutica del SNS. Així mateix també va establir els criteris a tenir en compte per a obtenir el seu finançament³⁶:

- Gravetat, durada i seqüeles de les patologies per a les què resulten indicats
- Necessitats específiques de certs col·lectius. Guany terapèutic significatiu
- Valor terapèutic i social del medicament i benefici clínic incremental del mateix tenint en compte la seva relació cost-efectivitat
- Racionalització de la despesa pública destinada a prestació farmacèutica, i impacte pressupostari en el SNS
- Existència de medicaments o altres alternatives terapèutiques de menor preu o inferior cost de tractament per a les mateixes indicacions
- Grau d'innovació del medicament

Per tant a partir d'aquest RD, un cop autoritzat un medicament per l'AEMPS si el titular sol·licita el finançament públic, el següent pas és que la *Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia* decideixi que el producte és d'interès per a la seva inclusió en la llista dels finançats pel SNS, i la fixació del preu màxim per la *Comisión Interministerial de Precios de Medicamentos* (CIPM). S'aprova un "preu industrial notificat", que és el preu d'adquisició oficial i públic, i un "preu de finançament per al SNS", que és un preu confidencial que es publica de forma interna en el Nomenclàtor. Finalment, per a productes hospitalaris i d'elevat cost, existeix la possibilitat d'altres mecanismes, alguns proposats per la CIPM o bé negociats a nivell d'hospital o de centrals de compres de CCAA³⁷.

El preu del medicament s'estableix basant-se en la documentació aportada per la companyia farmacèutica, segons un barem de marges comercials i de costos de producció i d'investigació. En els darrers anys la major part de medicaments es comercialitzen a preus molt elevats, i aquest fet és una de les causes d'increment de la despesa de medicaments dins del pressupost sanitari. Al nostre país la major part de medicaments són finançats total o parcialment pel sistema públic de salut. De fet, excepte en comptades excepcions, el registre del medicament i la seva inclusió com medicament finançat són simultanis. Les decisions en política farmacèutica de medicaments a Espanya s'han adoptat majoritàriament en base a dades d'eficàcia, tolerabilitat i seguretat obtingudes durant la fase d'investigació clínica pre-registre, dissenyada per a obtenir la seva aprovació per part de les agències reguladores, i els costos d'adquisició dels mateixos. Aquesta estratègia presenta unes limitacions importants, derivades de no tenir en compte altres aspectes cabdals relacionats amb els medicaments, com la seva efectivitat a la pràctica clínica diària, la seva eficiència en el món real, el seu impacte sobre la qualitat de vida dels pacients o el grau de compliment d'aquests, que s'engloben sota el concepte de valor afegit o utilitat terapèutica, matisos claus que cal contemplar si es vol fer una avaluació correcta i es pretén el seu ús racional i eficient³⁸.

Aquest RD introduïa explícitament la referència a la utilització de criteris de cost-efectivitat en el procediment de decisió. La CIPM hauria de tenir en consideració els informes d'avaluació elaborats per l'AEMPS, així com els informes que pogués elaborar el *Comité de Coste-*

Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Però durant els aproximadament vuit mesos que va estar en vigor aquesta reglamentació, ni es va constituir l'esmentat Comitè, ni es van remetre a la CIPM informes des de l'AEMPS, ni aquests estudis van tenir un pes específic en la presa de decisions de preu i finançament de medicaments³⁷.

Des de l'entrada en vigor del *Real decreto-Ley 16/2012, de 20 d'abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y Seguridad de sus prestaciones*, es decideix de forma més selectiva sobre incorporació del nou medicament en tres aspectes: finançament o no, condicions d'ús o indicacions per al SNS, i preu per al SNS. S'especifica que per a la decisió de finançament de nous medicaments, a més de la corresponent anàlisi cost-efectivitat i d'impacte pressupostari, es tindrà en compte el component d'innovació, per a avenços terapèutics indiscutibles per modificar el curs de la malaltia o millorar el curs de la mateixa, el pronòstic i el resultat terapèutic de la intervenció i la seva contribució a la sostenibilitat del SNS si, per a un mateix resultat en salut, contribueix positivament al Producte Interior Brut³⁹.

Fins el moment, la decisió sobre el preu i les condicions de finançament es realitzen sense que formalment s'incorporin anàlisis fàrmaco-econòmiques ni estudis d'economia de la salut^{23,40}.

Finalment a nivell estatal en 2013 es va constituir un marc de treball conjunt en el *Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico*, entre la *Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS*, les CCAA i l'AEMPS per a la realització d'informes de posicionament terapèutic (IPT) dels medicaments d'ús humà, amb la intenció de servir com una de les bases per al finançament selectiu i, en el seu cas, fixació de preus, i també com a referència per a qualsevol actuació relacionada amb l'adquisició i promoció de l'ús racional dels mateixos. La proposta buscava mantenir el lideratge de les administracions, mantenir la coherència, integració i continuïtat de les diferents avaluacions d'un mateix medicament, garantir la independència de les mateixes, i contribuir a l'ús racional a la vegada que garantir l'equitat en l'accés i la implantació en el SNS sense limitar les competències de les diferents administracions sanitàries⁴¹. L'experiència ha mostrat que aquests informes són fonamentalment descriptius de l'*European Public Assessment* report de l'EMA, no disposen de Procediment Normalitzat de Treball d'avaluació clínica publicat, la seva estructura és narrativa, en molts casos l'expressió és poc vinculant, en varis casos el posicionament és incomplet i no disposen d'anàlisi farmacoeconòmica explicitada: resulta adequada una concreció final en posicionament a nivell local o autonòmic²⁸.

COMUNITATS AUTÒNOMES

En un tercer nivell, les CCAA són les administracions responsables de gestionar en els seus pressupostos la despesa de medicaments. La coordinació entre CCAA i amb el procés d'avaluació estatal s'ha intentat incloent representants de les CCAA en el *Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico* encarregat d'elaborar els IPT, i en la

participació de tres representants de les mateixes de forma rotatòria en la CIPM des de l'any 2012⁴².

A les CCAA hi ha hagut una creixent regulació i creació de centres de documentació i comissions tècniques orientades a l'avaluació i selecció de fàrmacs, manteniment de sistemes d'informació i seguiment de la prescripció i presa d'iniciatives per a gestionar i racionalitzar l'ús dels medicaments. Malgrat aquests programes, el fet de tenir poca capacitat de decisió sobre els dos nivells anteriors (autorització, finançament i condicions de prescripció), dificulta el que les CCAA puguin implantar de forma eficaç una política de medicaments amb criteris de racionalitat i eficiència.

A Catalunya aquesta actuació s'ha concretat en el Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) creat l'any 2010 pel Servei Català de la Salut i recentment actualitzat, que garanteix l'equitat en l'accés als medicaments hospitalaris i medicaments en recepta en l'àmbit del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), la millora en els nivells d'eficiència i efectivitat i en el nivell d'utilitat terapèutica, d'acord amb els principis d'ús racional, tenint en compte el marc de disponibilitat i la necessària optimització dels recursos. El programa és d'aplicació als medicaments hospitalaris dispensats per serveis de farmàcia hospitalaris i medicaments en recepta mèdica dispensats en les oficines de farmàcia. En l'entorn hospitalari el Consell Assessor de la Medicació Hospitalària realitza una avaluació tècnica dels medicaments hospitalaris, que integra aspectes relatius a l'eficàcia, la seguretat i el cost. Addicionalment, proposa recomanacions d'ús, accés i provisió harmonitzats dels medicaments que s'han de presentar a la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT per a la seva valoració. L'Acord final emès per la CFT-SISCAT estableix el lloc en terapèutica, la pertinença del tractament i les condicions d'ús, les condicions de provisió, així com propostes de sistemes específics d'accés i prestació, basant-se en l'anàlisi de les dades d'eficiència, impacte pressupostari i altres dades econòmiques disponibles i el posicionament clínic, i finalment els criteris de seguiment, resposta terapèutica i èxit clínic^{43,44}.

Com a seguiment de la implementació dels criteris d'ús el CatSalut impulsa el registre de pacients i tractaments (RPT), un registre de dades clíniques que permet mesurar els resultats en salut mitjançant la recollida sistemàtica de dades sobre efectivitat i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual (només dels fàrmacs avaluats en el programa harmonització). Així mateix, les dades obtingudes a través del registre s'utilitzen per a retroalimentar el sistema d'informació i millorar els estàndards de qualitat i eficiència de les prestacions farmacèutiques. El PHF és vinculant, el pagament de la prestació en totes les entitats proveïdores de serveis sanitaris del SISCAT està condicionat al registre dels tractaments RPT i al compliment de les condicions de prescripció, dispensació i seguiment dels acords per a cada medicament objecte del Programa⁴⁵.

Actualment l'RPT es troba plenament implantat a Catalunya, s'identifiquen com a objectius i oportunitats⁴⁶:

- Obtenir dades sobre l'eficàcia i seguretat dels fàrmacs en les condicions de la pràctica clínica habitual
- Conèixer el grau de compliment dels dictàmens del PHF
- Aportar resultats en la pràctica clínica real que facin reconsiderar el posicionament d'un fàrmac i considerar la seva reavaluació per part dels programes d'harmonització.
- Analitzar la variabilitat de pràctica clínica entre els centres
- Facilitar la recollida i anàlisi de dades i resultats en els esquemes d'accés a medicaments basats en resultats

El Pla de Salut de la Generalitat de Catalunya 2016-2020 defineix 12 línies estratègiques, una d'elles fa referència al medicament. L'objectiu per a 2020 és millorar l'efectivitat dels tractaments mitjançant l'avaluació de resultats en salut. Dos dels eixos són avaluar els resultats en salut enregistrats en el RPT en el marc del PHF, donar suport als acords de risc compartit, a la política de compra i finançament, i incorporar indicadors de resultats en els sistemes analítics de farmàcia⁴⁷.

En paral·lel, i amb l'objectiu d'implementar models de compra innovadora, eficient, sostenible i sinèrgia entre les plataformes de compres dels proveïdors de serveis sanitaris en l'entorn del SISCAT, es crea el Programa per a l'optimització dels models de compra de medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria en l'àmbit del CatSalut⁴⁸. En el si del Programa es crea:

- Consell Assessor per l'Optimització dels models de Compra de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria
- Comissió de Preus del Catàleg de Medicaments Hospitalaris de Dispensació Ambulatoria i Productes de Nutrició Artificial i Material

INSTITUCIONS SANITÀRIES DE LES ÀREES ASSISTENCIALS

En resum, el resultat de sistema de regulació en els nivells anteriors, és una oferta molt àmplia de medicaments que arriba als diferents nivells assistencials. El registre d'un nou medicament garanteix la seva qualitat, seguretat i eficàcia, però no implica que el nou fàrmac suposi una aportació rellevant a la pràctica clínica, ni que el fàrmac sigui cost-efectiu o que el seu perfil de seguretat a llarg termini estigui establert.

En general els tres nivells anteriors funcionen d'una forma relativament independent. Existeix poca responsabilitat compartida i no s'estableixen mecanismes comuns que ajudin a racionalitzar l'ús dels medicaments des d'un punt de vista d'efectivitat, ús apropiat i eficiència. Per aquest motiu, tant els hospitals com atenció primària tenen un paper clau en la implantació i desenvolupament dels processos de selecció de medicaments²⁸.

En els hospitals l'avaluació i selecció de nous fàrmacs a incloure a la Guia Farmacoterapèutica del centre es realitza a les Comissions de Farmàcia i Terapèutica (CFT), operatives des de fa anys a la pràctica totalitat dels hospitals espanyols. La necessitat d'inclusió es valora tenint en

compte la població atesa i el valor relatiu del fàrmac, i s'incorpora també a la decisió criteris farmacoeconòmics i d'eficiència respecte les alternatives terapèutiques disponibles⁴⁹.

Aquest procés de selecció de medicaments s'ha vingut realitzant a cada hospital de forma independent, amb escasses experiències de col·laboració i coordinació entre centres. La necessitat d'una major coordinació i col·laboració horitzontal entre hospitals va impulsar la formació del grup de treball GENESIS (*Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos*), dins de la SEFH (*Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*). L'objectiu principal del grup ha estat el desenvolupament d'una metodologia específica per a realització d'informes d'avaluació mitjançant procediments normalitzats, amb independència de l'entorn promocional, amb rigor científic en l'avaluació d'aspectes tècnics d'eficàcia, seguretat i econòmics, transparència en el procediment d'avaluació i difusió de les decisions⁵⁰. Al maig del 2012 va publicar el document "La farmacia hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España"⁵¹, en el què expressa:

- La seva ferma defensa de les estratègies de finançament selectiu i de les de fixació de preus, que estiguin basades en procediments transparents i en criteris objectius d'avaluació, entre ells criteris de cost-efectivitat
- La necessitat d'harmonitzar aquesta iniciativa amb l'activitat portada a terme als hospitals per les CFT i amb les diferents iniciatives autonòmiques

XARXA ONCOLÒGICA

El Pla contra el càncer a Catalunya 2015-2020 ha estat definit d'acord amb l'evidència científica actual, els reptes de l'atenció oncològica actual i tenint en compte les prioritats establertes en l'àmbit europeu, adaptades a la realitat catalana. Entre alguns dels seus objectius més rellevants i prioritaris per als propers anys hi ha l'establiment d'una xarxa catalana d'atenció oncològica que permeti coordinar millor el recorregut assistencial dels pacients al llarg de l'evolució de la seva malaltia, estandarditzar la qualitat i enfortir l'expertesa clínica⁸.

El Parlament de Catalunya, a través de la Resolució 1069/X de 25 de juny de 2015, sobre el sistema públic de salut, va instar el Govern a establir la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica. Els models "en xarxa" són una aposta del Departament de Salut i s'ha començat en l'àmbit de l'oncologia per anar-se estenent a altres problemes de salut prioritaris. Es tracta d'un acord estratègic de col·laboració entre dues empreses públiques: l'Institut Català de la Salut (ICS) i l'Institut Català d'Oncologia (ICO), per a un model integral de futur de l'atenció oncològica, ja basat en models d'èxit implementats en altres països. Aquesta aliança té com a objectiu constituir un model punter que millori l'assistència, la recerca i la innovació en càncer. L'acord engloba dos hospitals de l'ICS (l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i l'Arnau de Vilanova de Lleida) i els centres hospitalaris que conformen la xarxa territorial de l'ICO, representant en conjunt prop del 60% de l'assistència del càncer a Catalunya⁵².

La Xarxa Oncològica, que va ser presentada en roda de premsa per part del conseller de Salut el 27 d'abril de 2016, permetrà l'accés a nous medicaments i a tractaments més innovadors;

una atenció més integral i multidisciplinària; més equitat en l'accés a l'alta especialització i una millor qualitat de l'atenció rebuda, amb resultats més bons. Per als professionals l'acord implicarà més participació i empoderament; accés a millors pràctiques clíniques; poder treballar amb tractaments més innovadors; tenir un lideratge clínic fort i una professionalització dels professionals d'infermeria. I finalment, per a la societat en general, aquesta Xarxa Oncològica suposarà un millor ús dels recursos destinats al tractament del càncer: amb millors resultats en salut amb més eficiència i equitat; atracció d'inversions; captació de fons per a la recerca i augment del teixit productiu; atracció de professionals altament qualificats i situar Catalunya com a un dels referents mundials en l'abordatge del càncer⁵³.

La Comissió Farmacoterapèutica (CFT) de l'ICS neix l'any 2008 amb l'objectiu de contribuir a la millora de la qualitat de la prescripció dels i les professionals. La Comissió és un espai participatiu que aplega professionals dels diferents nivells assistencials de l'ICS i professionals de l'ICO. Donant resposta als objectius de la Xarxa Oncològica de Catalunya, els fàrmacs oncològics s'avaluen de forma conjunta entre les dues institucions que integren la Xarxa: la Subcomissió de càncer-ICS i la Comissió Farmacoterapèutica-ICO, que realitzen reunions úniques d'avaluació de fàrmacs oncològics des de juliol del 2016 per a tots els hospitals d'ICS i ICO responsables de proveir l'atenció oncològica al 60% de la població catalana.

1.2.2.2 Costos dels fàrmacs antineoplàstics

En diferent àmbits institucionals i polítics s'estan presentant iniciatives per a constatar el preu excessiu dels nous medicaments i denunciar els problemes conseqüents d'accés als mateixos en un sistema sanitari públic sostenible.

L'OMS analitza l'accés a nous medicaments en els 27 països que componen la Unió Europea i explora les diferents vies en què les autoritats sanitàries gestionen l'accés de forma sostenible, i esbossen possibles estratègies polítiques que poden ajudar als governs a reduir els alts preus en la introducció de nous medicaments⁵⁴. Un informe publicat per l'OECD exposa els alts preus dels nous medicaments com una de les principals barreres d'accés, i demana una reavaluació radical de les pràctiques de fixació de preus en els països de l'OECD⁵⁵.

S'han treballat diferents estratègies per a aconseguir uns preus més justos i millorar l'accés als nous medicaments. La política farmacèutica europea ha de tenir en compte en la determinació de preus el valor terapèutic afegit d'un medicament, l'impacte social la rendibilitat, l'impacte pressupostari i l'eficiència per als sistemes sanitaris públics⁵⁶. El preu basat en costos hauria de tenir en compte tres conceptes: cost de producció, cost d'investigació i benefici raonable per a la indústria. L'informe del Panell d'Alt Nivell sobre accés a medicaments elaborats per experts de l'Organització de les Nacions Unides revisa el model d'innovació i exigeix transparència en fixació de preus i conclou que amb el model actual la indústria biomèdica recupera els costos de la I+D a través de preus elevats sobre productes

protegits mitjançant patent. Proposa negociacions per a un conveni internacional vinculant sobre I+D que separi els costos de la investigació i fixació de preus finals, i promogui accés a la salut per a tots⁵⁷.

Un grup d'experts en salut que assessora a la Comissió Europea estableix els models de pagament innovadors per a medicaments d'alt cost: major transparència de preus i costos, promoure les innovacions d'alt valor a través de les anàlisis de les lleis de patents o usar mètodes que mesurin el valor social dels productes farmacèutics⁵⁸.

L'increment en el cost del tractament antineoplàstic es deu a la introducció de nous agents, la combinació de teràpies, la major durada dels tractaments i la possibilitat de rebre múltiples línies terapèutiques. I es deu també a l'alt preu dels fàrmacs antineoplàstics. L'excessiu cost dels fàrmacs antineoplàstics ha estat criticat per més de 100 experts en malalties hematològiques⁵⁹ i per 118 oncòlegs de totes les especialitats⁶⁰. Recentment molts oncòlegs de prestigi a la comunitat científica i entitats professionals s'han pronunciat en contra dels exorbitants preus dels fàrmacs antineoplàstics, que causen una nova toxicitat financera^{61,62,63}.

Els costos mensuals dels medicaments antineoplàstics en el moment de la seva comercialització s'ha vist multiplicat des d'abans de la introducció de teràpies dirigides⁶⁴. Amb posterioritat a la seva comercialització, els preus experimenten al mercat americà un augment mitjà del cost d'un 25% (18% després d'ajustar per inflació; 49% i 44% respectivament per a rituximab i trastuzumab)⁶⁵ (figura 7). Una anàlisi de fàrmacs aprovats entre 2000 i 2015 i classificats en 4 grups farmacològics (agents dirigits a vies oncogèniques activades, agents antiangiogènics, agents immunoteràpics i agents quimioteràpics) inclosos en 74 estudis per a tractament de tumors sòlids oncològics va detectar un important augment en les medianes de costos mensuals en el temps i no va trobar diferències entre les medianes de costos mensuals entre els grups, sí un cost menor per al grup de quimioteràpia⁶⁶. Aquest augment de costos es contraposa a l'estancament dels ingressos mitjans familiars⁶⁷, i és motiu de gran preocupació a les societats on les despeses sanitàries són suportades de forma privada^{16,68,69,70,71,72}.

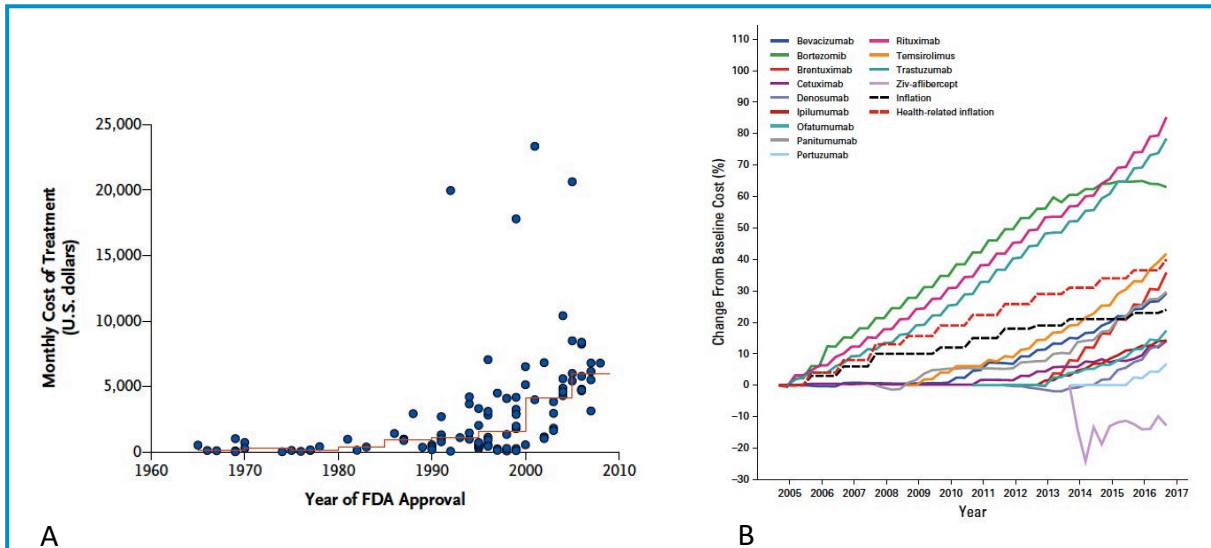


Figura 7. A. Costos mensual i medians en intervals de 5 anys de fàrmacs antineoplàstics en el moment de l'aprovació per l'FDA (1968-2007); B. Trajectòria costos fàrmacs antineoplàstics aprovats per l'FDA (1996-2012). Font: Bach et al^{64,65}.

El preu final d'un medicament ha de ser raonable i permetre que les innovacions arribin al pacient amb un impacte econòmic assumible per al SNS. Existeixen diferents estratègies per a la fixació de preu, com la de preu segons costos de producció + costos d'investigació + beneficis raonables per a la indústria i de limitació del sistema de patents⁷³ o la de preu per valor (veure apartat 1.2.2.6).

Per justificar el preu dels fàrmacs oncològics, la indústria farmacèutica argumenta que el cost de la innovació farmacològica és molt elevat, i que la disminució en els rendiments econòmics planteja dubtes en el manteniment d'aquesta innovació⁷⁴. La comunitat científica crítica ha denunciat la publicitat interessada que en aquest sentit han aportat diferents estudis finançats per la indústria farmacèutica⁷⁵. Des del sector de grups de defensa dels drets del consumidor s'ha qüestionat aquesta justificació denunciant que la despesa en I+D declarada està molt per sota dels elevats beneficis obtinguts⁷⁶.

Segons la metodologia i l'autoria de la publicació hi ha una gran controvèrsia en xifrar el cost de desenvolupament d'un nou fàrmac. Mentre algunes anàlisis publicades l'estableixen en 2.600 milions \$^{77,78}, altres grups han estimat aquest cost en unes vuit vegades inferior, aproximadament 320 milions \$⁷⁹. Un estudi calcula de forma independent la inversió i el retorn posterior a la comercialització de totes les empreses farmacèutiques que entre gener de 2006 i desembre de 2015 van rebre l'aprovació per l'FDA d'un fàrmac contra el càncer i complien la condició de no tenir-ne cap d'altre prèviament aprovat. El cost es va calcular sumant el cost anual total en I+D de l'empresa des del primer any en què es produeix activitat investigadora del fàrmac fins l'any de la seva aprovació, incloent el cost imputable a la resta de molècules de la cartera de l'empresa que no arriben a ser aprovades: deu empreses reben aprovació del seu primer fàrmac contra el càncer, i la mediana del cost de desenvolupament

és 648 milions \$ (entre 157 milions \$ i 1.950 milions \$), i el retorn d'aquesta inversió és de mediana 2,5 vegades el cost de la inversió i desenvolupament⁸⁰.

Es requereix un enfoc diferent per a mantenir les teràpies assequibles per als pacients amb càncer. La investigació no comercial i independent, ja sigui finançada públicament o per mitjà d'altres mitjans, inclosa la col·laboració amb indústries, és a dir, la investigació acadèmica moderna i actual, produeix rendiments econòmics substancials en termes de millors resultats de salut i un impacte important en la salut pública. A la comunitat científica es defensa la formació de noves relacions entre els centres de desenvolupament de fàrmacs acadèmics i aliances comercials, que poden accelerar el desenvolupament de medicaments veritablement transformadors a preus sostenibles (figures 8 i 9)^{81,82}.

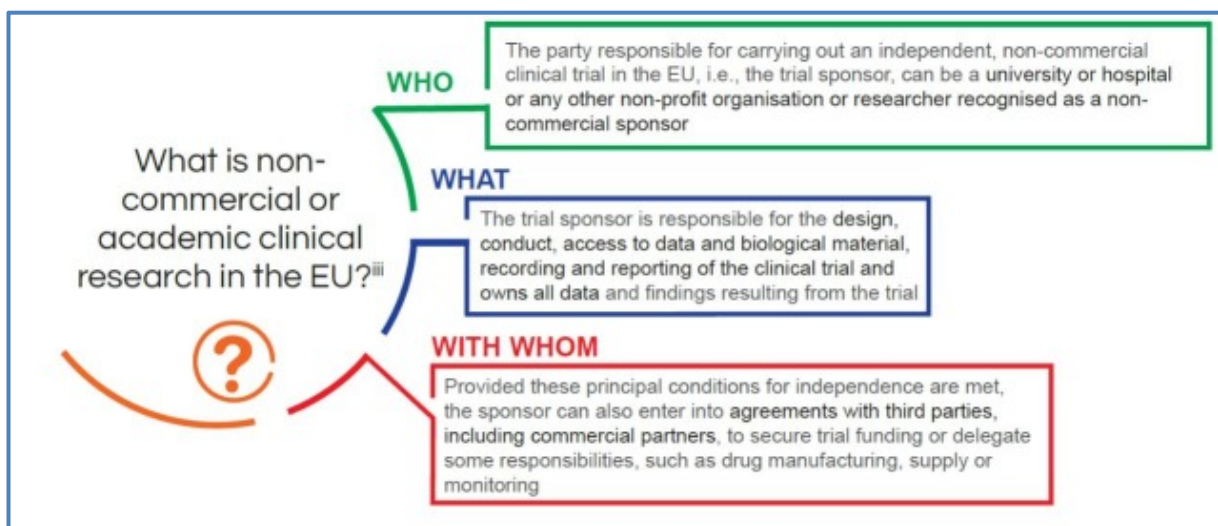


Figura 8. Recerca acadèmica no comercial.

Font: Negrouk et al.⁸¹

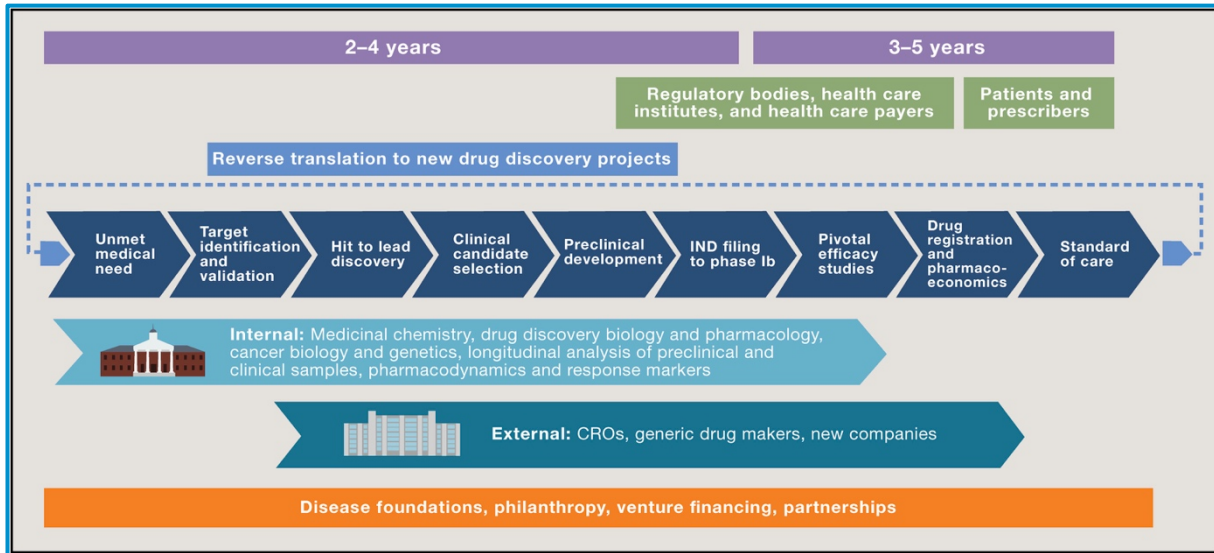


Figura 9. La recerca acadèmica de medicaments i el desenvolupament continu, i la seva relació amb els grups d'interès.

Font: Workman et al.⁸²

Els assaigs clínics patrocinats comercialment són responsables del desenvolupament de nous medicaments contra el càncer, però cal dir que només valoren la viabilitat dels agents que s'han seleccionat per una entitat que finança tot el procés, pel seu disseny i enfoc aquests assaigs han de complir els interessos comercials i les expectatives de mercat, que no sempre coincideixen amb les necessitats clíniques. La recerca acadèmica optimitza el seu ús, desenvolupa noves combinacions i sempre amb un fort enfoc en els pacients i les seves necessitats no cobertes. La recerca acadèmica ha impulsat molts avenços terapèutics innovadors i estàndards validant estratègies terapèutiques complexes. El 65% de tots els assaigs clínics, a nivell mundial, són promocionats per sistemes de salut, fons governamentals, universitats i altres organitzacions de recerca⁸². Dades de l' *European Trials Database* (EudraCT) mostren que els patrocinadors no comercials han realitzat en el període 2005-2013 una proporció important d'assaigs clínics (figura 10). Aquesta xifra no proporciona una visió completa de la recerca acadèmica clínica, molts progressos en àrees sense intervenció farmacològica, sinó amb cirurgia o radioteràpia només poden aconseguir-se a través de la recerca sense promoció industrial. Per tant podria argumentar-se que la contribució global de la recerca acadèmica a la investigació clínica és molt més gran. Però als informes públics sobre estadístiques de l'EMA es mostra que recentment la proporció d'assaigs no comercials s'ha reduït a un 21%, això és clarament un motiu important de preocupació i marca una tendència perillosa que, en última instància, resultarà perjudicial per a la cura del càncer⁸³.

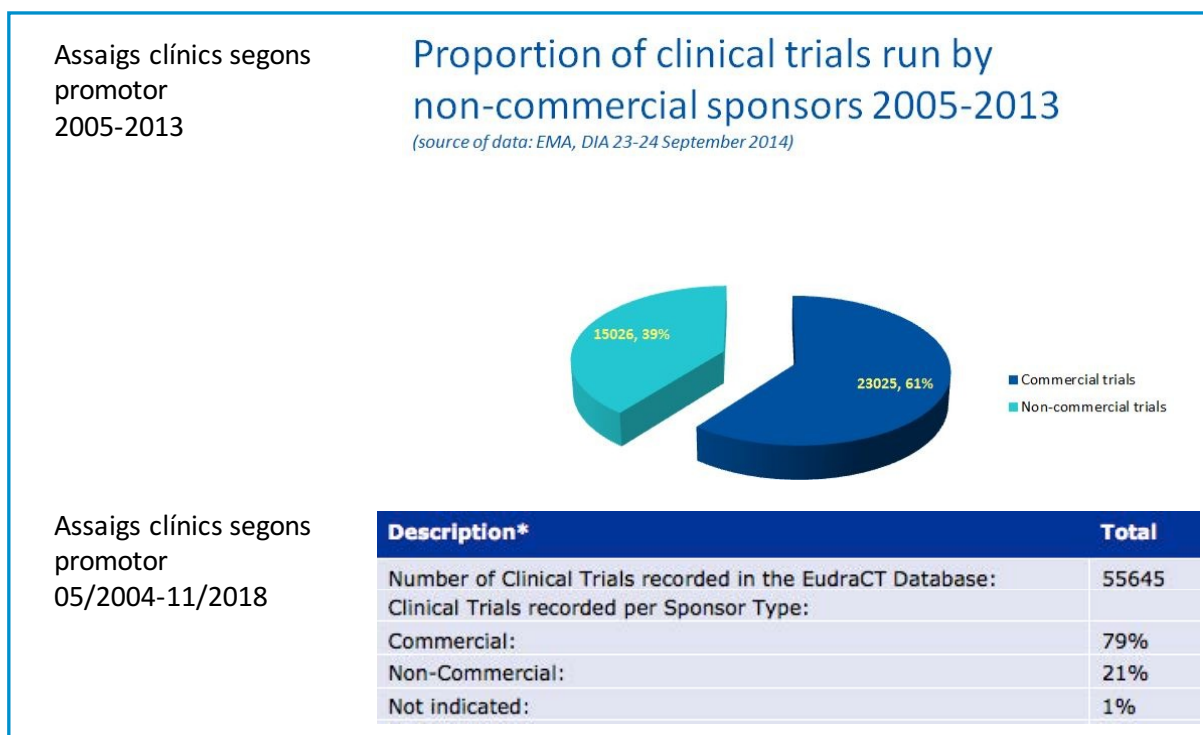


Figura 10. Evolució assaigs clínics segons promotor.
 Font: Negrouk et al.⁸¹ i EudraCT⁸³.

En l'era de la medicina de precisió la recerca acadèmica és fonamental per prioritzar les estratègies terapèutiques de forma independent, a partir d'evidències sòlides. L'ESMO-EORTC-EACR van decidir abordar aquest tema en el Fòrum de Recerca Clínica Acadèmica del Càncer (*Clinical Academic Cancer Research Forum, CAREFOR*) que es va crear el 2014. CAREFOR busca la integració de la ciència oncològica per a un millor resultat en els pacients a través de la conscienciació de que tots els grups d'interès interioritzin i prioritzin la importància que el retorn econòmic en recerca acadèmica pot tenir en la millora dels resultats en salut i impacte en la salut pública⁸¹. Té com objectius:

- Sensibilitzar sobre la importància dels assaigs clínics no promocionats comercialment
- Proporcionar un espai per a actors clau en aquesta àrea per debatre sobre els avenços i resoldre reptes
- Comprometre's amb les institucions de la UE per trobar formes de salvaguardar i promoure assaigs clínics acadèmics independents
- Assegurar la implementació adequada de regulacions sobre assaigs clínics i protecció de dades a la UE

Al cost del desenvolupament cal afegir els costos relacionats amb les gestions administratives i reguladores, el paper de companyies intermediàries, els importants pressupostos destinats a comercialització i a accions formatives-educacionals⁸⁴.

Per a molts experts l'elevat preus dels fàrmacs és el principal causant del problema que suposa la càrrega econòmica del tractament del càncer. Les estratègies addicionals que s'estan

portant a terme poden contribuir a alleugerar la despesa però són insuficients i no solucionen el problema principal que cal afrontar⁸⁵. Algunes d'aquestes estratègies descrites són:

- Optimització en la mida dels vials utilitzats^{86,87,88}
- Optimització de la dosificació, com per exemple l'ús de dosificació personalitzada de pembrolizumab enlloc de dosi fixa⁸⁹
- Disminució de dosi sense comprometre l'eficàcia⁹⁰
- *Dose-rounding*⁹¹
- *Dose-banding*^{92,93}
- Descomptes⁹⁴

Les decisions sobre preus dels medicaments són competències nacionals, donant-se així una varietat de plans nacionals de preus i reemborsaments a tota la UE. Aquests sistemes diferents poden comportar desigualtats en els preus, els retards del temps de mercat i les desigualtats d'accés. Alguns estudis mostren gran variabilitat de preus dels fàrmacs antineoplàstics entre països. Un estudi mostra diferències substancials dels preus oficials de fàrmacs oncològics entre 15 països europeus membres de l'*European Organization of Cancer Institutes* (OEI) i *Cancer Core Europe*⁹⁵, sent Espanya un dels que disposaven de majors descomptes en comparació amb altres com França⁹⁶. Un altre estudi sobre els preus de 31 fàrmacs oncològics en 16 països europeus, Austràlia i Nova Zelanda mostra unes diferències entre el preu més alt i més baix entre el 28% i el 388%, amb els preus més alts a Suècia, Suïssa i Alemanya i els més baixos a Portugal, Espanya, Grècia i Regne Unit⁹⁷. Existeix una queixa generalitzada a la comunitat científica sobre la dificultat en la comparació de preus entre països atesa la falta de transparència i la manca d'informació sobre preus reals, inferiors als oficials, per diferents tipus d'acords (financers, de pagament basats en resultats, o de negociació de descomptes o d'altre tipus) entre el laboratori i l'autoritat sanitària, la comunitat autònoma o l'hospital, per tractar-se d'informació molt sensible i freqüentment sotmesa a acords de confidencialitat⁹⁸.

1.2.2.3 Correlació entre preu i benefici clínic

El preu dels fàrmacs hauria de reflectir en major o menor mesura la magnitud del benefici clínic esperable o la innovació que suposen, però no és així. Hi ha la creença entre alguns sectors professionals que a diferència d'altres patologies el càncer infon un temor especial i és tractat com una patologia invencible a la què cal vèncer al preu que calgui⁹⁹. L'enorme inversió en recerca, actualment estimada als EEUU entre 1.200 i 1.800 milions \$^{100,101}, implica que un cop s'aprova una indicació inicial, existeixen incentius econòmics substancials per a l'obtenció d'indicacions addicionals, conegudes com aprovacions complementàries, en lloc de seguir un programa completament nou, inclús si aporten millores marginals o no clínicament significatives. Els alts preus d'aquestes aprovacions amb beneficis marginals pot afectar negativament la investigació i la creativitat de teràpies potencialment més transformadores però més arriscades, promovent una mentalitat "*mee too*"¹⁰².

La capacitat de les companyies farmacèutiques per a cobrar preus molt alts, inclòs quan el benefici és petit, impulsa gran part de la recerca. L'increment en la mitjana i la mediana de supervivència obtingut amb els fàrmacs per al tractament dels tumor sòlids aprovats per l'EMA en els seus primers 10 anys va ser d'1,5 mesos i 1,2 mesos respectivament¹⁰³, i els 71 fàrmacs aprovats per l'FDA des de 2002 a 2014 per a tumors sòlids han resultat en guanys en la mediana de supervivència lliure de progressió i de supervivència global de 2,5 mesos i 2,1 mesos respectivament per a malaltia metastàtica i/o avançada i/o refractària¹⁰². Només el 42% d'aquestes aprovacions van assolir el criteri de significació clínica definit pel comitè de recerca oncològica de l'ASCO¹⁰⁴.

No es troba relació entre el preu dels fàrmacs i el benefici clínic en termes de supervivència lliure de progressió o supervivència global, ni es troba diferència significativa en el preu mig dels 21 fàrmacs considerats innovadors respecte els 30 restants¹⁰⁵. Tampoc es troba correlació entre benefici clínic i medianes de costos mensuals entre 4 grups farmacològics de fàrmacs aprovats entre 2000 i 2015⁶⁶. En realitat els preus es relacionen més amb el que el mercat pot arribar a pagar que amb el benefici clínic segons les conclusions d'un estudi sobre el preu de llançament de 58 medicaments contra el càncer aprovats entre 1995 i 2013, amb un augment del preu del 10% anual fins i tot ajustat per inflació, independentment de l'impacte en supervivència: el preu mitjà és 65.900 \$ i el benefici mig supervivència és 0,46 anys. Els preus incrementen un 120% per any addicional de vida guanyat (mitjana 150.000 \$ per any de vida guanyat) enfront de l'any d'aprovació. La regressió i ajust per inflació indica que cada any s'incrementa en 8.500 \$ el preu per any de vida guanyat: el cost de cada any de vida guanyat passa de 54.100 \$ l'any 1995 a 207.000 \$ l'any 2013⁹⁴ (figura 11). Es dona la incongruència de que les especialitats farmacèutiques disposen de diverses indicacions amb diferents nivells d'eficàcia, però el preu sol ser únic per especialitat¹⁰⁶.

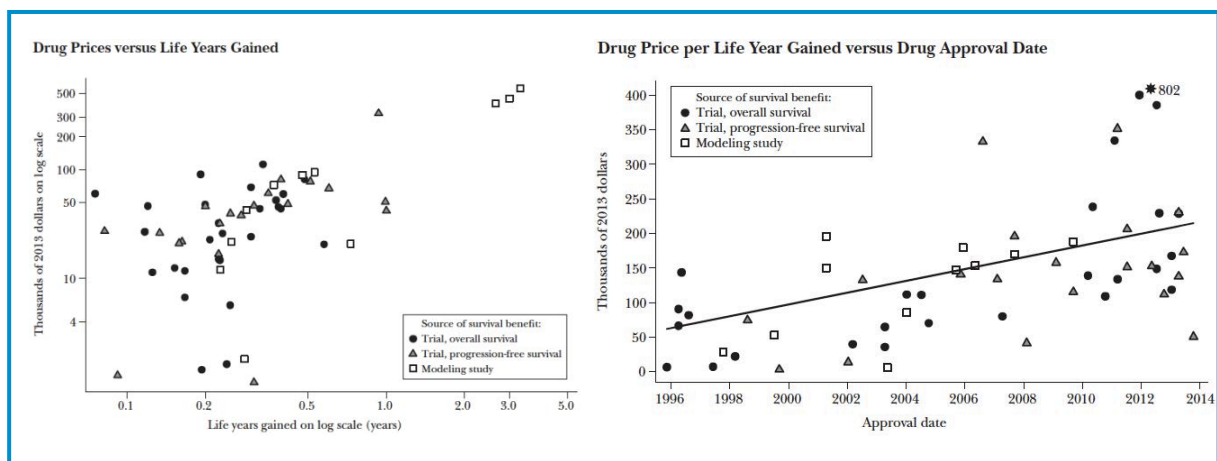


Figura 11. Preus del tractament antineoplàstic (2013) enfront de beneficis incrementals en supervivència i preu per any de vida guanyat enfront de l'any d'aprovació.
Font: Howard et al.⁹⁴

Una revisió dels 46 fàrmacs aprovats per l'FDA entre 2012 i 2017 com a teràpies innovadores per a patologies greus (*Breakthrough Therapy Designation*) mostra que la patologia més freqüent va ser la malaltia oncològica (25; 54%). Les característiques de les autoritzacions van ser *First-in-class* 54,3%, *Orphan status* 65,2%, *Fast Track* 52,2%, *Accelerated Approval* 39,1%. El número mitjà d'assaigs clínics pivotals per indicació va ser d' 1, el número mitjà de pacients inclosos en tots els assaigs de suport per a una indicació va ser de 222, un 58,7% de les autoritzacions es van basar en assaig clínic amb distribució aleatòria, el 45,7% amb assignació a doble-cec, el 54,3% amb grup de comparació i el 21,7% amb una variable principal clínica. Els autors conclouen que els principals assaigs clínics en els què es va basar l'autorització no eren aleatoritzats, a doble-cec ni amb grup control, a més amb freqüència es van utilitzar variables subrogades, i hi va participar un número reduït de pacients. Més de la meitat de les autoritzacions es va basar en un únic assaig clínic. Es requereixen estudis post-comercialització per confirmar el benefici clínic d'aquestes teràpies¹⁰⁷.

1.2.2.4 Escales de benefici clínic

El valor de qualsevol nova estratègia o tractament terapèutic es determina per la magnitud del seu benefici clínic equilibrat respecte al seu cost. L'evidència de beneficis clínics a partir de noves opcions de tractament es deriva de la investigació clínica, en particular assaigs aleatoris de fase III, que generen dades imparcials sobre l'eficàcia, el benefici i la seguretat dels nous enfocaments terapèutics. Fins fa poc no hi havia cap eina estàndard per calcular la magnitud del benefici clínic de les teràpies front al càncer, que poden variar des de mínim i no rellevant (mitjana supervivència lliure de progressió només d'unes poques setmanes) a substancials (millora de la supervivència a llarg termini). De fet, a falta d'un enfocament estandarditzat per a la qualificació de la magnitud del benefici clínic, les conclusions i les recomanacions derivades dels estudis sovint es discuteixen amb molta freqüència, i sovint s'han presentat, debatut i promogut avenços incrementals molt modestos com a avenços importants o "avenços". Hi ha hagut intents de definir el concepte de resultat d'eficàcia clínicament significatiu mínim i establir el seu llindar per a aprovacions de fàrmacs¹⁰⁸. Reconeixent la importància de presentar afirmacions clares i imparcials quant a la magnitud del benefici clínic a partir de nous enfocaments terapèutics derivats d'assaigs clínics d'alta qualitat, diferents entitats professionals han desenvolupat eines per a mesurar de forma estandarditzada aquest benefici clínic, facilitant la valoració dels resultats dels assaigs clínics, afavorint el disseny de nous assaigs, promovent la presa de decisions basades en valor, instant a clínics i pacients a considerar el benefici clínic, la toxicitat i els costos.

L'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) ha desenvolupat una escala validada i reproduïble per avaluar el benefici clínic per a medicaments contra el càncer, l'escala de magnitud de benefici clínic (ESMO-MCBS). Aquesta eina utilitza un enfocament racional, estructurat i consistent per obtenir un rànquing relatiu de la magnitud del benefici clínicament significatiu que es pot esperar d'un nou tractament contra el càncer. L'ESMO-MCBS no aborda

el problema des de la perspectiva de comunicació entre metge i pacient, està dissenyada com a eina d'assessorament formal als responsables de l'administració sanitària en la presa de decisions. D'altra banda no hi ha consideracions de cost, atès que en el marc europeu cada nació té consideracions econòmiques i de preus pròpies. L'ESMO-MCBS és un primer pas important en l'avenç en polítiques públiques crítiques de valor en l'atenció del càncer, ajudant als responsables de la presa de decisions poder emmarcar l'ús adequat de recursos públics limitats en un enfoc de sostenibilitat^{109,110,111}.

L'escala es construeix a partir de l'evidència derivada d'assaigs clínics fase III o de meta-anàlisis, i busca estratificar d'una manera reproduïble el benefici clínic esperat dels nous tractaments contra el càncer. Es planteja en forma piramidal, amb dos esquemes ben diferenciats, un per a tractaments potencialment curatius (Form 1, amb una escala alfabètica) i un altre per al càncer avançat (Form 2, amb una escala numèrica). La Form 1 s'aplica a teràpies adjuvants i neoadjuvants aplicades amb finalitat curativa. Es gradua en les escales A, B i C, sent A el major nivell de benefici clínic, que s'obté si hi ha evidència que el tractament millori en més d'un 5% la supervivència global als tres anys de seguiment o, en el seu defecte, es produeix una millora substancial ($HR < 0,65$) en la supervivència lliure de malaltia. La Form 2 s'aplica a teràpies no curatives i es gradua d'1 a 5, sent els graus 4 i 5 els de millora substancial en benefici clínic (s'obté grau 4 quan $HR \leq 0,65$ i guany en SG ≥ 3 mesos o increment en la taxa de SG a 2 anys $\geq 10\%$ en aquelles condicions on la mitjana de supervivència global amb el tractament estàndard és ≤ 12 mesos; quan $HR \leq 0,70$ i guany en SG ≥ 5 mesos o increment en la taxa de SG a 3 anys $\geq 10\%$ en aquelles condicions on la mitjana de supervivència global amb el tractament estàndard és > 12 mesos i ≤ 24 mesos; i quan $HR \leq 0,70$ i guany en SG ≥ 9 mesos o increment en la taxa de SG a 7 anys $\geq 10\%$ en aquelles condicions on la mitjana de supervivència global amb el tractament estàndard és > 24 mesos; en tots els casos es pot augmentar el grau 4 a 5 amb ajustaments segons qualitat de vida, toxicitats, allargament "*long term plateau*" en la corba de llargs supervivents, entre d'altres condicionants de millora). És possible utilitzar dades d'evidència provisional, amb la condició de re avaluar-les quan estigui disponible la informació.

S'han desenvolupat altres iniciatives per parts de diferents entitats professionals que intenten definir el valor dels fàrmacs en el tractament del càncer. Cadascuna té aspectes coincidents, però difereixen respecte la finalitat, enfocament i eina d'avaluació. A la taula 1 s'exposen les característiques d'algunes d'aquestes iniciatives¹¹².

Tot i la creixent preocupació sobre els avenços en el tractament del càncer que no impliquen beneficis significatius per als pacients, i al fet que les noves teràpies solen associar-se amb una eficàcia modesta, substancial toxicitat i alt cost, hi ha pressió sobre les autoritats reguladores per a reduir el llistat d'aprovació de medicaments contra el càncer^{99,113}. Un estudi sobre 277 assaigs clínics aleatoritzats contemporanis que avaluen noves teràpies per al càncer de mama (40%), pulmó no microcític (31%), colorectal (22%) i pàncrees (6%) mostra que menys d'un terç dels mateixos assolixen els llistats de l'escala d'ESMO-MCBS per a benefici clínic

significatiu, i això representa només el 15% de tots els assaigs publicats, per tant cal que investigadors, indústria farmacèutica, agències reguladores i organismes pagadors exigeixin l'adopció de llinars més estrictes¹¹⁴.

Dels 63 fàrmacs antineoplàstics aprovats per l'FDA entre 2006 i 2016 per a 118 indicacions, suportats per 135 estudis, per a 105 que eren aleatoritzats es va poder aplicar l'escala ESMO-MCBS, i d'aquests, menys de la meitat (43,8%) compleixen els mínims estàndards de benefici clínic rellevant establerts per les societats científiques. El número d'assaigs que assoleixen el benefici clínic segons aquesta escala va millorant al llarg del temps¹¹⁵. Tot i així, aquesta tendència no es consolida en els darrers anys: en una avaluació dels 17 nous fàrmacs antineoplàstics per a malaltia avançada aprovats per l'FDA entre 2015 i 2016, utilitzant les escales de benefici d'ESMO i ASCO, 7 disposaven d'estudis de braç únic (escales no aplicables; actualment la v.1.1 de l'escala ESMO-MCBS ja disposa de formes d'avaluació per a estudis amb un sol braç en malalties orfes i malalties amb necessitats no cobertes, quan l'objectiu primari és la supervivència lliure de progressió o la taxa de resposta global) i dels 10 restants només un d'ells (olaratumab per a sarcoma de teixits tous) assolí benefici clínic significatiu de l'escala ESMO (≥ 4); els resultats eren discordants amb l'escala d'ASCO per la diferència en pes específic de les variables sobre la puntuació final¹¹⁶.

També la majoria dels 48 fàrmacs oncològics aprovats per l'EMA entre 2009 i 2013 per a 68 indicacions arriben al mercat sense evidència de benefici sobre la supervivència o la qualitat de vida. D'aquestes, 8 indicacions (12%) es van aprovar sobre la base d'un estudi de braç únic. En el moment de l'aprovació s'havia produït una prolongació significativa de la supervivència en 24 de 68 indicacions (35%) (mitjana 2,7 mesos) i millora en la qualitat de vida en 7 de 68 indicacions (10%). De les 44 indicacions per a les quals no hi va haver proves d'un guany de supervivència en el moment de l'autorització de comercialització, en el subsegüent període post-comercialització hi va haver proves d'extensió de la vida en 3 (7%) i es va informar sobre la qualitat de vida en 5 (11%). Amb una mitjana de seguiment de 5,4 anys (mínim 3,3 anys, màxim 8.1 anys), només 35 (51%) havien mostrat una millora significativa en la supervivència o qualitat de vida, mentre que en 33 (49%) es va mantenir incerta. De 23 indicacions associades a un benefici de supervivència que es podia puntuar amb l'eina ESMO-MCBS, es va considerar que el benefici era clínicament significatiu en menys de la meitat (11/23, 48%)¹¹⁷.

	Finalitat primària	Modalitats de tractament avaluades	Font de dades	Puntuació / Classificació	Cost	Actualització
ESMO ^{109,110,111}	Informar les polítiques públiques, les guies clíniques, la pràctica clínica diària	Fàrmacs per a tumors sòlids	Assaigs clínics	A,B,C (malaltia adjuvant) 5,4,3,2,1 (malaltia avançada)	No avaluat	Dinàmica
ASCO ^{118,119}	Prescripció de decisions compartides pacient/metge	Fàrmacs per a tumors sòlids i hematològics	Assaigs clínics	Net Health Benefit Score (NHB)	Cost/mes (malaltia avançada) Cost/tractament (malaltia adjuvant)	Dinàmica, segons canvis en impacte de la teràpia
NCCN ¹²⁰	Proveïdors, pacients, altres agents implicats en el procés de presa de decisions	teràpies sistèmiques en tots els principals tipus de càncer, radioteràpia, imatges, intervencions quirúrgiques	Assaigs clínics i consensos d'experts	Evidence Block Score (5,4,3,2,1)	Escala d'assequibilitat (1-5)	Anual, segons canvis en impacte de la teràpia
NICE ¹²¹	Produir guies: salut pública, pràctica clínica, tecnologies sanitàries	Medicaments, tractaments i procediments	Assaigs clínics, experts, usuaris de serveis, cuidadors i societat	Benefici clínic, benefici per a la salut	Costos, cost-efectivitat (AVAC)	Dinàmica
ICER ¹²²	Informar societat; informar polítics/pagadors	Fàrmacs, material sanitari, procediments	Assaigs clínics, econometria	Matriu de qualificació d'evidència	Valor terapèutic (AVAC) i valor per al sistema sanitari (valor a llarg termini)	Incerta, informes per àrees d'encàrrec
DRUG ABACUS ¹²³	Informar polítics decisors i metges	Fàrmacs aprovats per l'FDA des de 2001	Dades públiques que la companyia va enviar a l'FDA per a obtenir l'aprovació	Preu Abacus varia segons variables com benefici clínic, toxicitat, innovació, etc	Preu derivat Abacus basat en les variables anteriors vs preu especificat per la indústria	Millores planificades però no expressades explícitament

Taula 1. Escales de valor.
 AVAC: Any de Vida Ajustat per Qualitat.
 Font: modificada de Schnipper et al.¹¹²

1.2.2.5 Cost-efectivitat

Amb la incidència en augment del càncer i els creixement substancial dels costos econòmics derivats, els estudis d'avaluació econòmica són una de les eines més freqüents i útils en la realització d'anàlisis per a determinar quines intervencions resulten prioritàries per tal de maximitzar el benefici produït pels recursos econòmics disponibles. Els estudis d'avaluació econòmica comparen informació sobre la relació que existeix entre el cost i el resultat de les intervencions destinades a la millora de la salut de la població¹²⁴. Aquests estudis defineixen la base per a poder decidir la capacitat d'assumir els tractaments en cada entorn determinat. En general es basen en assaigs clínics controlats, encara que aquests assaigs poden no predir els beneficis i costos reals quan el nou tractament s'utilitza en segments molts més amplis de la població. En termes farmacoeconòmics es parla de la "quarta barrera" (l'econòmica, darrera de l'eficàcia, seguretat i qualitat).

Un dels estudis d'avaluació econòmica és l'anàlisi de cost-efectivitat (ACE). L'ACE utilitza el cost efectivitat incremental (CEI), mitjançant el qual els costos i efectes d'una intervenció (experimental o nova) es comparen amb els costos i efectes d'una altra intervenció (estàndard a la pràctica clínica). Per tant el CEI informa del cost addicional per unitat de benefici també addicional, per exemple un AVAC^{124,125}.

Per a poder incorporar l'avaluació econòmica a la presa de decisions sobre finançament sanitari es necessita definir un llindar per al CEI, és a dir, quina és la quantitat màxima de recursos econòmics que es considera apropiada invertir per a guanyar una unitat d'efectivitat en salut, i comparar si el CEI del nou fàrmac és inferior al llindar (supera la "quarta barrera") i en principi es recomanaria per a ser incorporat a la cobertura pública. L'adopció d'un llindar de cost incremental per unitat de benefici implica que per sobre del mateix és més difícil que la innovació sigui finançada públicament. Aquest model presenta l'avantatge d'establir de forma implícita la disponibilitat a pagar del finançador per una unitat de benefici addicional i estableix clarament el cost d'oportunitat que aquest està disposat a assumir, la qual cosa tendeix a endogeneïtzar els preus. El fet que una innovació superi el llindar fixat, i en cas de no existir incerteses rellevants, podria resoldre's amb la no-inclusió del medicament o amb la reducció de preus necessària per situar-se dins del rang assumible pel finançador. No obstant això, aquesta decisió es complica, d'una banda, davant de la dificultat que suposa per a la indústria farmacèutica plantejar-se situacions de preus significativament diferents en diferents mercats, i les conseqüències globals que poden derivar d'aquesta situació i, d'una altra, davant de la dificultat també existent per al finançador de prendre una decisió de no-inclusió de la innovació amb la consegüent pèrdua de potencials beneficis en determinades poblacions o individus en els quals el nou medicament innovador podria tenir una utilitat tangible. Quin llindar d'acceptabilitat es considera raonable? Existeixen propostes, però rarament estan incorporades a les decisions d'administració sanitària de manera formal i explícita (figura 12).

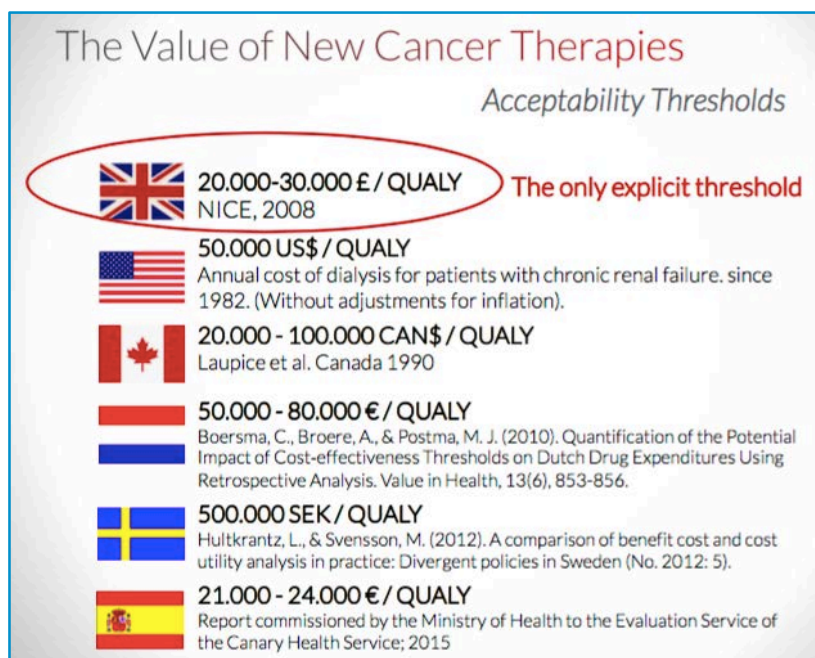


Figura 12. Llindars cost-efectivitat proposats^{126,127,128,129,130}.

L'OMS suggereix com plantejament definir el llindar entre una i tres vegades el PIB per càpita del país (*WHO-CHOICE project*)^{131,132}. Aquests llindars estableixen un límit de rendibilitat tan baix que són molt poques les intervencions d'eficàcia provada que puguin descartar-se¹³³.

Segons un estudi publicat al 2002 els autors calculen a Espanya un llindar fàctic de 30.000€/AVAC, i aquest valor s'ha difós repetidament en publicacions d'economia sanitària en els darrers anys¹³⁴. Si definim el PIB per càpita espanyol aproximadament en 25.000€ (any 2017), aquest llindar equival a 1,2 vegades el PIB per càpita espanyol (però l'any 2002 al què es refereixen els càlculs de la publicació equivalia a quasi 2 vegades el PIB per càpita del país).

Fins ara no existia cap aproximació quantitativa al valor del llindar normatiu a Espanya, el MSSSI va encarregar el càlcul de l'estimació del llindar des de la perspectiva centrada en l'oferta al Servei d'Avaluació del Servei Canari de la Salut i s'ha publicat: es va crear una àmplia base de dades de característiques demogràfiques de salut, socioeconòmiques i de despesa sanitària de les disset CCAA entre els anys 2008 i 2013, es van usar mètodes econòmics de regressió, incloent models longitudinals d'efectes fixos i tècniques de variables instrumentals. El model va estimar un efecte positiu i estadísticament significatiu de la despesa sanitària sobre l'esperança de vida ajustada per qualitat. En base a aquesta estimació es va calcular un cost mitjà per AVAC entre els 21.000 € i 24.000 € en el SNS espanyol. Aquesta estimació, tot i basada en la millor evidència disponible, no es pot considerar una xifra exacta, els autors recomanen usar un interval entre 22.000 € i 25.000 € com llindar de cost-efectivitat¹³⁵. Aquest informe ofereix per primera vegada una estimació empírica del cost oportunitat en termes d'AVAC que pot ser utilitzada com eina per a la fixació del llindar de cost-efectivitat a Espanya, aquest valor està per sota del llindar de 30.000 € citat freqüentment.

Altres estudis realitzats des de la perspectiva de l'oferta ens donen resultats per a Espanya d'11.000 € a 15.000 €/AVG (any de vida guanyat)¹³⁶. D'altra banda l'estimació per al nostre país realitzada per experts del *Centre for Health Economics* de la Universitat de York és de 13.227-15.531 \$ per AVAC de 2013, el què equivaldria a 10.000-12.000 €/AVAC¹³⁷.

D'acord amb tot això, la proposta dels líndars de referència a utilitzar en els informes del grup GENESIS, fins no disposar d'estudis dimensionats al nostre àmbit, és¹³⁸:

- de forma general 21.000 €/AVAC (realitzant anàlisis de sensibilitat amb líndars superior i inferior de 30.000 i 11.000 €/AVAC respectivament)
- en els medicaments EoL¹ s'usarà idèntic valor de 21.000 €, davant l'absència en el nostre entorn d'estudis que justifiquin líndars diferents dels de referència general (anàlisis de sensibilitat amb líndars superior de 50.000 i inferior de 11.000€/AVAC)

1.2.2.6 Reemborsament per valor

COMPARACIÓ AGÈNCIES AVALUADORES

El terme "basat en valor" (*value-based*) és un concepte molt actual en l'àmbit de les decisions sanitàries. Actualment molts països de l'OCDE utilitzen d'alguna manera el finançament basat en valor, en el sentit que regulen el reemborsament dels medicaments depenent del seu valor terapèutic.

A la UE, l'EMA és la responsable de l'autorització de la comercialització dels medicaments. Una vegada concedida l'autorització, les decisions de finançament i reemborsament, i finalment la seva eventual incorporació efectiva a la pràctica assistencial, corresponen als estats membres. Així, la fixació de preu i reemborsament difereix de país a país. La forma d'avaluar el valor dels nous medicaments i les innovacions terapèutiques, junt amb l'establiment de prioritats, es traduirà en el posterior accés dels pacients als mateixos. En aquest sentit també s'observen diferències entre països, especialment en l'accés a les innovacions oncològiques, on els països que usen mesures de cost per AVAC semblen ser més estrictes sobre el seu reemborsament públic que els que no usen el cost-efectivitat¹².

En l'entorn de països europeus pertanyents a l'OCDE, el Regne Unit va ser un dels primers països en instaurar l'avaluació econòmica com instrument principal per a la introducció d'innovacions terapèutiques en el seu sistema sanitari. S'estima que el cost per AVAC explica el 82% de les decisions adoptades pel NICE¹³⁹. Si l'avaluació del NICE és negativa, l'empresa farmacèutica pot en alguns casos renegociar acords específics per a facilitar l'accés. En els

¹ Criteris EoL (NICE 2009): Esperança de vida dels pacients a tractar < 24 mesos. Augment de la supervivència > 3 mesos (respecte al tractament del NHS actual). Inexistència de tractaments alternatius amb beneficis comparables disponibles en el NHS. El tractament està indicat per a poblacions petites de pacients (< 7.000 pacients/any)

darrers anys s'han introduït dos mecanismes per tal de reflectir millor el valor dels medicaments: la fixació flexible de preus i els *Patient Access Schemes* (PAS), que donen a les companyies farmacèutiques una segona oportunitat per a negociar una revisió del preu si el fàrmac ha estat classificat com no cost-efectiu o si la informació és insuficient per a arribar a alguna conclusió al respecte. Aquests PAS poden adoptar la forma de descomptes (confidencials) o estar basats en resultats clínics. Originalment els esquemes d'accés eren més complexos i variats, actualment hi ha tendència a descomptes simples amb acords de confidencialitat. Quasi la meitat dels esquemes d'accés són per a fàrmacs oncològics. Des de 2010 el NICE pot recomanar l'ús de medicaments oncològics quan hi ha evidència preliminar de que el fàrmac té un benefici clínic per a pacients oncològics, però encara no s'ha provat la seva cost-efectivitat, dins del Fons de Medicaments Oncològics (*Cancer Drugs Fund-CDF*), amb l'objectiu d'accelerar l'accés als nous tractaments oncològics. El CDF es va plantejar inicialment com una mesura temporal que s'usaria principalment per als tractaments de tumors poc prevalents, amb un pressupost anual de 200 milions de £ i una vigència fins 2014, i finalment es va decidir ampliar. Des de juliol del 2016 opera una nova edició del fons, que compta amb un pressupost fixe (de 340 milions de £ per a 2016/2017) per tal d'assegurar que es respecta el pressupost i s'anomena *Managed Access Fund* (fons d'entrada controlada). Quan el NICE recomana l'ús d'un medicament dins del fons, amb condicions i restriccions, la companyia farmacèutica ha de negociar amb el pagador *National Health Service* (NHS) el finançament. A canvi l'avaluació es farà de forma més ràpida. Als dos anys hi haurà una reavaluació i s'analitzarà l'evidència que s'hagi recollit entre la primera recomanació i la reavaluació. I la decisió final serà, o reemborsament "normal", o treure'l del fons amb importants restriccions d'accés. L'objectiu del fons és permetre que els pacients accedeixin més ràpidament als nous fàrmacs oncològics que siguin innovadors i cost-efectius. Una anàlisi de les aprovacions fetes de fàrmacs contra el càncer des del nou sistema revela que aquests canvis han tingut un ràpid i marcat efecte (64% d'aprovacions des de març-2000 a juliol-2016 front 79% i un 11% addicional més a través del fons, amb el nou sistema)¹⁴⁰. El sistema britànic manté un model transparent, en constant evolució i amb diàleg freqüent entre els diferents parts (incloent govern i indústria farmacèutica)^{141,142}.

Escòcia compta amb un organisme d'avaluació de tecnologies sanitàries similar al NICE, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), però no usa un llindar explícit d'acceptabilitat de cost-efectivitat incremental¹⁴³.

A Alemanya els reguladors han adoptat un enfoc singular, ja que per a inferir les recomanacions no usen un llindar oficial de cost-efectivitat, sinó que recorren a la denominada frontera d'eficiència, generada a partir de la relació cost-efectivitat dels comparadors més eficients. El criteri és que la relació cost-efectivitat incremental el nou medicament superi la del comparador existent per a la mateixa indicació, que es pren com a referència¹⁴⁴. Amb la llei de 2011 va suposar una reestructuració de les condicions de reemborsament dels medicaments innovadors, articulant el preu basat en el valor terapèutic addicional del nou fàrmac en comparació amb les alternatives existents, per a seguir

prioritzant el ràpid accés a la innovació però moderant el preu, molt superior al mitjà europeu¹⁴⁵. Durant els 12 primers mesos després de l'autorització de comercialització, mentre es determina el benefici clínic i el preu, el preu es fixa lliurement (*any free-pricing*), a partir d'aquest any s'apliquen sostres de pagament (excepte fàrmacs de baix impacte pressupostari o fàrmacs d'ús exclusivament hospitalari amb finançament cobert). El 2017 es van produir nous canvis normatius, que han endurit el sistema de finançament de nous fàrmacs, amb restriccions de reemborsament per a medicaments multi-indicació, als què se'ls podrà exigir demostrar el seu benefici afegit a cada indicació o per a cada subgrup de pacients. Per tant Alemanya ha reformat recentment el seu sistema de finançament per a contemplar decisions basades en el valor terapèutic afegit, i està estudiant nous canvis per a contenció de la despesa. L'anàlisi cost-efectivitat segueix jugant un paper poc rellevant en les decisions, on el que es prioritza és el benefici clínic incremental i l'impacte pressupostari¹⁴⁶.

Itàlia acaba de reformar el sistema de classificació i finançament de la innovació farmacèutica, instaurant un algoritme per a mesurar la innovació i dotant un fons específic per a finançament dels fàrmacs considerats innovadors (1.000 milions € per a finançar en 2017 els medicaments innovadors, 50% d'aquesta quantitat per a tractaments oncològics). Tot i disposar d'un sistema sanitari descentralitzat amb 21 regions amb autonomia en termes de finançament i incorporació de nous tractaments, l'avaluació dels medicaments i decisió de preu i reemborsament es realitzen per l'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) a nivell nacional¹⁴⁶. Aquest país destaca per estar aplicant des de fa més d'una dècada diferents tipus d'acords d'accés basats en resultats clínics i/o financers entre l'AIFA i les companyies farmacèutiques¹⁴⁷, actualment segons l'AIFA hi ha 66 acords d'accés en marxa, sent un 54% basats en resultats clínics i el 46% restant en base a resultats financers. La majoria dels acords (82%) són en l'àmbit oncològic¹⁴⁸. Per al seguiment d'aquests acords l'AIFA es val d'un potent sistema d'informació contínua de dades clíniques reals, en funcionament des del 2005, basat actualment en més de 75 registres de monitorització de medicaments corresponents a 60 indicacions terapèutiques i que recopilen dades reals a nivell nacional de més de mig milió de pacients¹⁴⁹.

El sistema sanitari francès ha emprès una profunda reforma organitzativa i reguladora des de 2010, on l'avaluació econòmica ha adquirit un paper fonamental, per a la contenció de la despesa farmacèutica, increment en la transparència i augment de l'equitat en l'accés a fàrmacs. El *Haute Autorité de Santé* (HAS), a través del Comitè de Transparència i la Comissió d'Avaluació Econòmica, és l'organisme que avalua els nous medicaments que sol·liciten ser reemborsats pel sistema sanitari públic. L'avaluació contempla d'una banda el benefici terapèutic absolut del fàrmac (*Service Médical Rendu, SMR*), i de l'altra la millora relativa d'aquest benefici terapèutic (*Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR*). Segons la gradació del SMR es determina el grau de reemborsament, si el nivell de benefici clínic és classificat com insuficient el fàrmac no serà inclòs en la llista de medicaments reemborsats públicament. L'ASMR es refereix a l'aportació terapèutica del nou medicament respecte els tractaments ja existents, i és un dels aspectes claus considerats per a informar les

negociacions de preu amb el fabricant¹⁵⁰. L'eina més recent de contenció de costos a França és l'avaluació econòmica, que s'està aplicant des de 2013 als fàrmacs innovadors o que es suposi representaran un impacte pressupostari significatiu. A França no es disposa d'un llindar oficial de cost-efectivitat. Per a fer el procés més predictable i reduir-ne la complexitat, el HAS ha plantejat la possible utilització d'un nou algoritme o índex terapèutic relatiu (*Index Thérapeutique Relatif*) multi-criteri de 5 nivells, per als nous medicaments, que fusioni el SMR i l'ASMR¹⁵¹, tot i que encara està en desenvolupament¹⁵². La puntuació en aquest índex guiarà la decisió de fixació de preu i finançament. I finalment, per a reduir la incertesa sobre l'impacte pressupostari final, a França s'estableixen acords preu-volum per a aconseguir descomptes addicionals quan el volum de vendes sobrepassa el nivell acordat en la negociació de preus¹⁵³.

A Suècia es ve aplicant des de 2002 un sistema de reemborsament dels nous medicaments basat en el valor. L'organisme responsable d'avaluar els medicaments, en l'àmbit nacional, i fixar el reemborsament, en l'àmbit nacional, és la *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency* (TLV). Posteriorment els decisors regionals (consells territorials) decideixen limitar o fomentar la seva utilització. Per tant existeix un conflicte intrínsec en el sistema entre el preu/valor dels fàrmacs i la contenció pressupostària, atès que les decisions a ambdós nivells estan deslligades entre sí¹⁵⁴. El sistema suec presenta dues característiques diferencials. D'una banda la decisió de reemborsament es basa en una anàlisi multi-criteri que inclou el criteri de cost-efectivitat, però també el principi del valor humà i el principi de necessitat i solidaritat. I la segona característica particular del sistema suec d'avaluació econòmica de medicaments és que és dels pocs que adopta per defecte una perspectiva social, i no la del finançador sanitari: inclou no només els costos sanitaris directes per al sistema sanitari sinó també altres costos rellevants per a la societat, com les pèrdues de productivitat laboral (costos indirectes), els costos de transport o el cost per als cuidadors (costos directes no sanitaris). En les anàlisis cost-efectivitat no existeix un llindar explícit, i al contrari que en altres països l'impacte pressupostari no es considera un criteri rellevant en la decisió¹⁴⁶.

En el procés de reemborsament i fixació de preus a Àustria es decideix si el fàrmac és o no reemborsable sotmetent-lo a tres avaluacions successives: farmacològica, clínic/terapèutica i econòmica, tots tres front a alternatives terapèutiques disponibles. En la primera avaluació es classifica el grau d'innovació del fàrmac. En la segona el valor terapèutic afegit front a comparadors, i en la tercera s'avalua el cost-efectivitat front a comparadors. En els darrers anys s'han introduït descomptes sobre fàrmacs reemborsables per a contenció de la despesa i canvis reguladors que impliquen en algunes condicions devolucions per part del fabricant si el preu excedeix el preu mitjà europeu¹⁴⁶.

Estats Units és l'únic país de l'OCDE que no disposa d'un sistema de cobertura sanitària universal. L'assegurança sanitària privada és obligatòria per als treballadors, mentre que l'assegurança sanitària pública, finançada a través d'impostos, es limita a uns pocs programes, entre els què destaquen *Medicaid* i *Medicare*. No hi ha regulació formal de preus de medicaments, amb l'argument de no desincentivar amb el control regulador la innovació i el desenvolupament de nous productes innovadors. Tot i així els programes federals controlen

els costos a través de descomptes obligatoris sobre productes comprats a través del *Medicaid (Medicaid Drug Rebate Program)*, en canvi per a altres programes públics, com *Medicare*, la legislació prohibeix la negociació de descomptes. A nivell federal hi ha diferents organismes que avaluen econòmicament els medicaments, encara que la llei prohibeix explícitament usar els resultats d'AVAC o mesures similars per a decidir la cobertura, reemborsament o incentius. En canvi les asseguradores privades sí utilitzen l'avaluació econòmica per a negociar preus amb les companyies farmacèutiques dels productes que consideren reemborsables, o per a decidir el grau de reemborsament (i copagament) al què tindran dret els seus assegurats. En conclusió, les característiques del sistema sanitari i regulador nord-americà afavoreixen que segueixi sent el país on els medicaments innovadors arriben a preus més alts¹⁴⁵. En termes generals, els programes sanitaris federals no apliquen l'avaluació econòmica, encara que en altres àmbits el reemborsament ha començat a fixar-se en base als resultats del fàrmac, i no només en base al volum de vendes¹⁴⁶.

Altres països pertanyents a l'OCDE també apliquen avaluacions de nous fàrmacs on es considera l'aportació terapèutica en comparació amb alternatives disponibles, l'avaluació farmaco-econòmica, i en alguns casos amb descomptes addicionals sobre els fàrmacs reemborsables per a la contenció de la despesa pública¹⁴⁶, en alguns d'ells, de tradició molt avaluadora, amb plena implantació (Canadà, Austràlia), en d'altres incorporant-se recentment (Japó)¹⁵⁵.

Un estudi compara les avaluacions d'agències de tecnologia sanitària en dos dels càncer més prevalents en una selecció de països industrialitzats (76 avaluacions, 4 en càncer de mama i 36 en càncer colorectal a Austràlia-agència PBAC-, Canadà –agència CED-, Anglaterra-Gal·les –agència NICE-, Escòcia –agència SMC, França –agència HAS) per analitzar els elements claus de valor en les decisions¹⁵⁶. Una comparació de les decisions de l'agència alemanya (FJC), relativament nova en l'àmbit de l'avaluació del benefici, front a altres tres agències més consolidades (PBAC, NICE i SMC) mostra que la FJC es desvia considerablement de la resta d'agències i tendeix a ser més estricta en termes d'efectivitat comparada que el NICE¹⁵⁷.

AVALUACIÓ BASADA EN VALOR A ESPANYA

A Espanya un cop decidit el finançament per part del SNS i fixat el preu per la CIPM, el següent pas és en l'àmbit autonòmic. Des de 2002, quan es van completar les transferències competencials en matèria de sanitat, correspon a les CCAA gestionar i finançar els serveis sanitaris. Diferents organismes (agències d'avaluació tecnologies sanitàries, comitès d'avaluació, CFT dels hospitals, i a Catalunya en matèria de fàrmacs oncològics la CFT ICO-ICS en l'entorn de la Xarxa Oncològica Catalana) serveixen de suport a la presa de decisions sobre la incorporació efectiva dels fàrmacs a la pràctica assistencial (veure apartat 1.2.2.1).

En aquest procés d'incorporació en el què intervenen diferents agents es pot produir una avaluació successiva de les mateixes dades. Es detecta una certa duplicitat en l'activitat

realitzada en els anys 2010 i 2011 pels comitès d'avaluació autonòmics en un estudi realitzat per l'*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*, que podria veure's disminuïda i millorada l'eficiència d'avaluació amb un augment de coordinació¹⁵⁸. Per evitar una avaluació redundant que consumeixi recursos i generi iniquitats en el sistema, el MSSSI va instaurar l'any 2013 els IPT, d'àmbit nacional i en el què intervenen les CCAA⁴¹ (veure apartat 1.2.2.1).

En el context de medicaments d'atenció primària (no inclosos les especialitats genèriques ni els medicaments d'ús hospitalari) cal destacar un esforç en l'avaluació del valor afegit de les novetats terapèutiques per part del *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos* (CMENM), integrat pels comitès d'Andalusia, Navarra, Catalunya, Aragó i el País Basc. Utilitza un algoritme de decisió comú, amb l'objectiu d'augmentar la transparència i homogeneïtat del procés i proporcionar als grups implicats en l'avaluació d'una major capacitat de resolució¹⁵⁹ (figura 13).

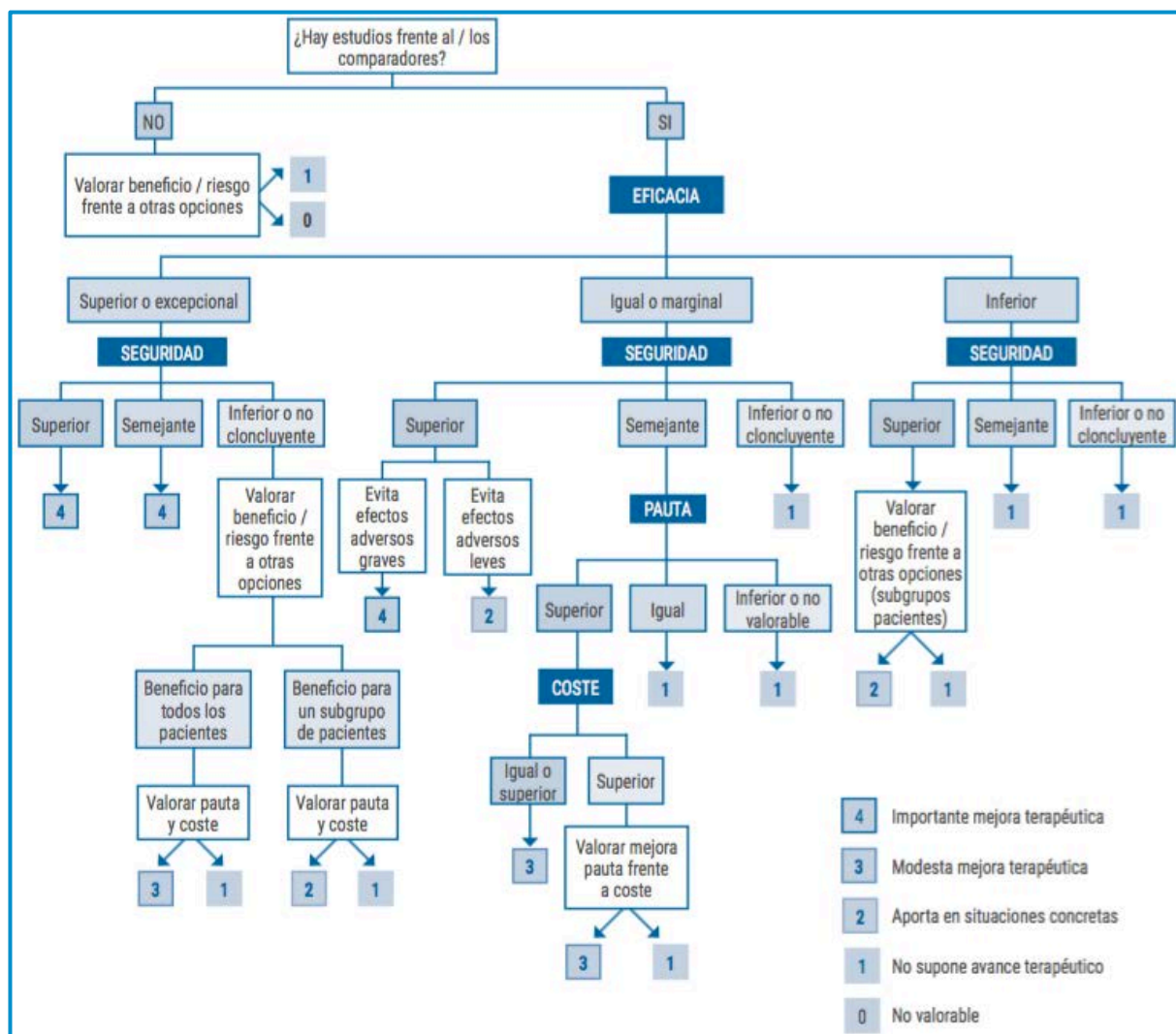


Figura 13. Avaluació del valor afegit de les novetats terapèutiques per part del *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos*.

D'altra banda els sistemes d'avaluació són en gran pes descriptius i amb manca de precisió, la seva aplicació està sotmesa a una relativa subjectivitat, especialment quan es tracta de comparar medicaments qualitativament similars i determinar quin és el preu més adequat per al seu finançament. La *Subdirección General de Calidad de Medicamentos* del MSSSI va liderar un grup de treball per establir les categories a valorar en el denominat model quantitatiu de valoració de la innovació dels nous medicaments. Mitjançant un conveni de col·laboració amb el Departament de Ciències Biomèdiques de la Universitat d'Alcalà, va desenvolupar una metodologia per a objectivar i puntuar numèricament a través d'un barem el nivell d'innovació dels nous medicaments i, en el seu cas, de les noves indicacions terapèutiques autoritzades oficialment per a antics medicaments. Després d'alguns pilotatges amb medicaments, el maig del 2017 es va publicar la metodologia d'aquest mesurador d'innovació ("innovòmetre")¹⁶⁰, de plantejament senzill, però execució més complexa¹⁶¹. Un cop

desenvolupada la metodologia per a valorar quantitativament el grau d'innovació queda per veure l'ús que farà el MSSSI d'aquesta eina, podria tenir un efecte directe sobre les decisions de preu o reemborsament per part del SNS o, com a mínim, ser utilitzada com a font de consulta per als decisors.

ESQUEMES DE PAGAMENT PER RESULTATS (EPR)

Davant els esquemes tradicionals de pagament i fixació rígida de preus dels medicaments, en alguns països de l'entorn s'han plantejat com a alternativa esquemes basats en incentius i amb capacitat per limitar o delimitar les incerteses considerades mitjançant acords de finançament entre les parts implicades vinculats a condicions d'ús i resultats d'una tecnologia terapèutica concreta, que en puguin permetre la incorporació al mercat públic en condicions favorables per a tots els agents.

Els esquemes alternatius es basen en el fet de que el proveïdor de la innovació no sigui indiferent a les conseqüències de la utilització del medicament, de manera que el seu benefici vagi en paral·lel al que el medicament generi en el sistema de salut, i faci confluïr els interessos dels agents implicats. La missió bàsica d'aquests mecanismes és la de repartir el risc entre els agents i evitar que el pagador tingui la percepció que les incerteses recauen totalment en ell. La generació d'un entorn capaç de repartir els efectes de la incertesa i controlar els impactes econòmics hauria de permetre que determinats medicaments, normalment innovadors i d'alt cost, puguin accedir més fàcilment al mercat públic en aquestes condicions que en les generades pels models tradicionals.

Es distingeixen dos grans subgrups d'EPR: els vinculats a resultats financers i els vinculats a resultats clínics (figura 14)¹⁶².

Dins dels financers es diferencien els que marquen condicions a nivell poblacional o a nivell individual. A nivell poblacional aquest tipus d'acords solen fixar condicions de participació en el mercat o de volum d'ús, de manera que el preu inicial es veurà modificat progressivament en funció d'unes expectatives d'ús pactades prèviament. Normalment a major utilització per sobre de l'esperada, el preu del medicament disminueix. A nivell individual els models d'acords vinculats a resultats financers són aquells que fixen límits d'utilització en un procés terapèutic o aquells en els quals la indústria finança l'inici del tractament i se'n vincula la continuïtat a determinades condicions.

L'altre gran grup són els vinculats a resultats clínics, i també en aquest grup es diferencien dos models. El primer inclou els de cobertura o reemborsament condicional que venen marcats per un acord temporal que es revisarà tenint en compte objectius predeterminats i que determinarà la continuació o no del finançament d'un medicament. Aquest tipus d'acords poden anar vinculats a dues situacions diferents. La primera és la coneguda com a pagament condicionat a generació d'evidència, que pretén facilitar l'accés en condicions controlades a fàrmacs que poden estar en la seva última fase d'investigació i/o sotmetre temporalment

l'accés al medicament en un monitoratge de resultats en pràctica real i, partint de l'evidència generada, se'n determinarà el finançament i les condicions. S'utilitzen en fàrmacs que presenten incerteses importants d'efectivitat o de relació cost-efectivitat. Un altre model similar a aquest és la continuïtat condicionada que es tradueix en esquemes que pacten la continuïtat d'un tractament en funció dels resultats obtinguts. Aquests últims poden anar acompanyats de models en què la indústria finança de manera total o parcial l'inici de les teràpies. Finalment, l'últim grup dels EPR vinculats a resultats clínics són els que vinculen específicament el reemborsament al rendiment de la innovació a la pràctica real, ja sigui de garantia de resultats prèviament pactats entre les parts o de la vinculació del reemborsament a esquemes o procediment pactat. Poden oferir variacions fonamentalment operatives (si la transacció es produeix de forma prèvia o posterior als resultats, en diners o espècie).

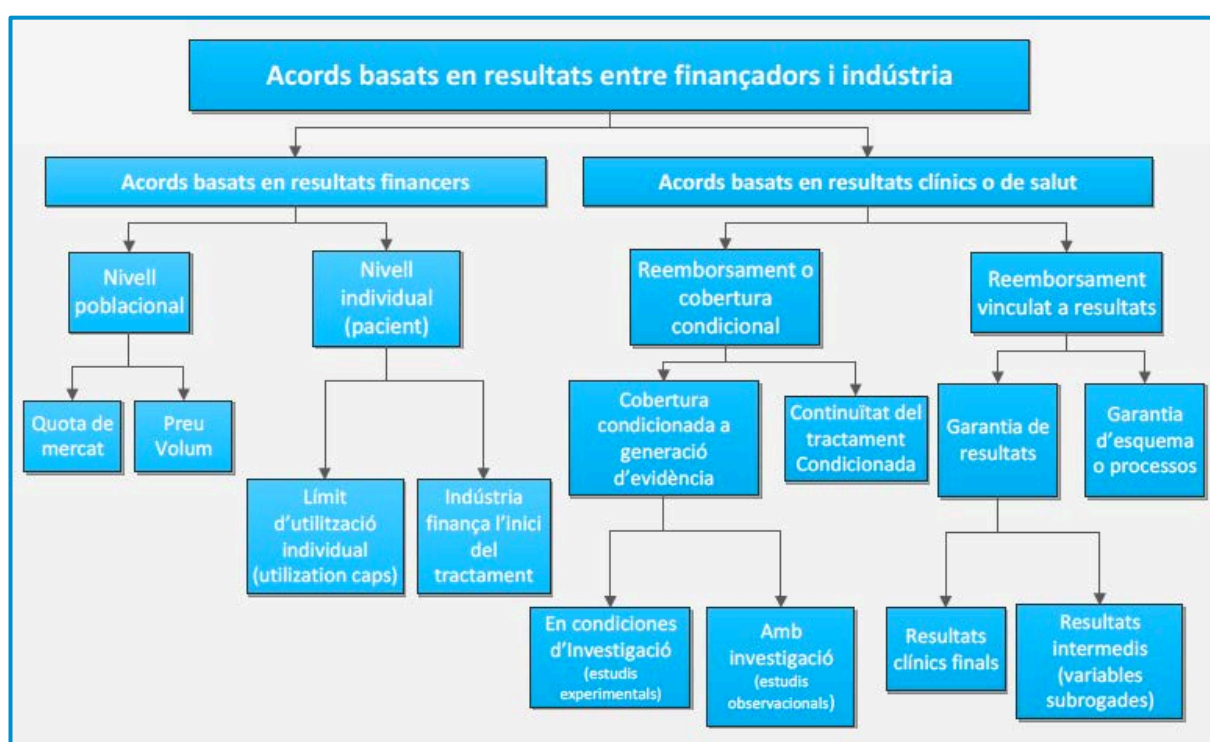


Figura 14. Tipologies d'EPR.

Font: adaptat de Carlson et al.¹⁶²

Una revisió dels esquemes existents entre 1998 i 2009 troba que la majoria d'EPR es realitzen a Europa i Austràlia, amb un número en alça a Estats Units i Canadà¹⁶². Els mateixos autors analitzen les tendències entre 1993 i 2016, trobant 437 esquemes corresponent a 5 tipus principals de model taxonòmic (34,1% cobertura amb desenvolupament d'evidència, 23,8% reemborsament relacionat amb el resultat, 17,8% continuació de tractament condicionada, 16,2% esquemes financers vinculats a l'ús i 8% esquemes híbrids amb múltiples components), la majoria d'esquemes es realitzen entre 2007 i 2011, amb una tendència ascendent després d'una pausa entre 2012-2013, i majorment a Holanda, Regne Unit, Estats Units, Itàlia i Austràlia¹⁶³.

Atesa la pressió sobre els sistemes sanitaris per tal de garantir l'accés a medicaments oncològics, i els nous reptes que afronta la sostenibilitat del sistema amb l'arribada de fàrmacs amb nous mecanismes d'acció com la teràpia immunològica, és probable en la terapèutica oncològica es mantinguin els sistemes que permetin garantir l'accés als fàrmacs que funcionen. En una enquesta enviada entre abril i juliol del 2010 a les autoritats competents en els estats membres de la Unió Europea i EFTA sobre implementació d'acords de risc compartit focalitzats en fàrmacs oncològics, es descriu que responen 18 països, dels quals només 6 (França, Itàlia, Lituània, Portugal, Eslovènia i el Regne Unit) utilitzaven algun tipus d'esquema de risc compartit a oncologia, bé financer o basat en resultats, si bé la majoria eren dels primers per la complexitat d'implementació dels segons. Itàlia i el Regne Unit disposaven de la major experiència, però es detectaven moltes diferències en enfoc d'implementació. Com a conclusió s'identifica aquesta pràctica com una tendència nova i creixent amb l'objectiu de finançar medicaments d'alt cost en un entorn d'alta incertesa, tant respecte els resultats clínics i com respecte el seu impacte en el pressupost públic de despesa farmacèutica. Una altra raó addicional i igualment important és que l'EPR possibilita la negociació i reducció de preu dels medicaments en determinats països sense canviar formalment el preu oficial o de llista, aquest punt és essencial per a la indústria perquè ajuda a evitar els efectes derivats de preus baixos a través de preus de referència internacional i comerç paral·lel. Per tant s'admet que poden existir altres raons, no estrictament relacionades amb l'eficiència, per als fabricants i responsables de política sanitària¹⁶⁴. Una revisió de la pràctica de sistemes de gestió en l'accés per a fàrmacs oncològics a 6 països europeus (Holanda, Escòcia-Anglaterra-Gales, Suècia, Itàlia, República Txeca i França) entre 2008 i 2015 identifica 164 esquemes d'accés. Encara que les incerteses en l'establiment de preus i reemborsament són clarament incerteses clíniques (efectivitat), financeres (impacte pressupostari) o la combinació d'ambdues (cost-efectivitat), aquest estudi mostra que els esquemes d'accés més prevalents foren els financers per la seva simplicitat d'aplicació, i només una tercera part dels esquemes es basaven en resultats (tots a Itàlia excepte 3 d'ells aplicats a Anglaterra-Escòcia-Gales)¹⁴⁸. A Itàlia l'existència d'un registre electrònic organitzat per l'agència italiana de fàrmacs (AIFA) pot facilitar la monitorització de resposta individual¹⁴⁹. Malgrat tot, les anàlisis fetes dels EPR amb 22 fàrmacs a Itàlia portats a terme des de la introducció d'aquests esquemes al 2006 fins 2012 (majoritàriament fàrmacs oncològics i majoritàriament basats en resultats clínics) mostren la seva poca contribució a la reducció de la despesa, produint un reemborsament moderat, en comparació amb els costos rellevants dels medicaments: 121 milions € d'un total de 3696 milions € pagats (3,3%)¹⁴⁷.

Per a alguns països, l'ús d'esquemes de repartiment de riscos ha permès l'accés a medicaments oncològics que, d'acord amb altres criteris, haurien estat exclosos del finançament, que possiblement deixarien sense atenció determinades necessitats de salut legítimes (per exemple, la seva relació cost-efectivitat incremental és superior al llinar proposat al Regne Unit). Per a altres països, podria representar un procediment per accelerar l'accés al mercat a certs medicaments per als què els beneficis clínics no s'han confirmat suficientment a través d'assaigs clínics. Per a la majoria, només és un altre instrument per al

control del pressupost global. En conseqüència, estem assistint no només a l'accés de nous medicaments oncològics al mercat, sinó també a un millor control del seu ús¹⁶⁴.

Per donar resposta als objectius descrits en el Pla de Salut de la Generalitat de Catalunya 2016-2020⁴⁷, el CatSalut ha implantat una sistemàtica adreçada a incorporar les innovacions terapèutiques de forma coherent amb el seu valor afegit. Amb l'objectiu d'incorporar el valor social de la innovació i disminuir la incertesa d'aquest en el procés d'avaluació i adopció de nous medicaments, ha desenvolupat la "Guia i recomanacions per a la realització i presentació d'avaluacions econòmiques i anàlisi d'impacte pressupostari de medicaments en l'àmbit del CatSalut"¹⁶⁵ i la "Guia per a la definició de criteris d'aplicació d'Esquemes de Pagament basats en Resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (ARC, Acords de Risc Compartit)" de Catalunya^{166,167,168}.

En aquest context, l'Institut Català d'oncologia, empresa pública que coordina i presta atenció oncològica al 45% de la població adulta de Catalunya a través d'una organització multicèntrica amb activitat en 4 centres de referència i la coordinació en xarxa amb 20 hospitals comarcals de complexitat mitjana, ha apostat per l'impuls en l'avaluació de resultats dels nous fàrmacs i pel desenvolupament de noves fórmules d'accés^{169,170}. Va iniciar l'aplicació del primer EPR pilot amb un fàrmac oncològic a Espanya l'any 2011 amb gefitinib en 41 pacients amb càncer de pulmó no microcític avançat en població amb mutació activadora EGFR. L'anàlisi detallada dels resultats en 41 pacients mostra que els resultats clínics d'eficàcia en termes de supervivència lliure de progressió (9,8 mesos) han aconseguit igualar els resultats de l'assaig clínic pivotal (9,5 mesos), i l'anàlisi econòmica ha suposat un estalvi respecte el sistema de compra tradicional de 36.000€ (880€/pacient), que suposa un 4,15% del cost del tractament^{171,172}.

Més recentment el conjunt d'hospitals constituents de la Xarxa Oncològica Catalana ha implementat 16 acords, amb 12 fàrmacs oncològics i 8 laboratoris farmacèutics en 7 indicacions (càncers de colon, pulmó no microcític, mama, glioblastoma, mieloma múltiple, melanoma, renal), en els què s'han inclòs 882 pacients. Una estimació de les conseqüències financeres d'aquests acords dona una mitjana de retorn entre el 10% i el 40%¹⁷³. Tant la institució com els professionals reconeixen que el benefici de l'experiència no és únicament el potencial guany en eficiència, sinó les externalitats derivades de l'ús més adequat possible del fàrmac en aquells pacients que més se'n poden beneficiar. Aquestes primeres experiències han permès al CatSalut potenciar la política de gestió del medicament orientada a resultats i participada pels professionals, refermant el canvi de relació amb la indústria farmacèutica corresponsabilitzant-la sobre els resultats, i ha facilitat que a Catalunya s'hagi desenvolupat una dinàmica estandarditzada d'implementació d'EPRs.

En conclusió, a Espanya s'han produït alguns avenços dirigits a la instauració de criteris de finançament i reemborsament cada vegada més basats en el valor dels nous medicaments, i s'està treballant en la introducció de nous elements que mesurin la innovació d'una manera més objectiva. En l'àmbit dels medicaments oncohematològics des del punt de vista de

reemborsament per valor, atenent al seu alt cost i per a disminuir el grau d'incertesa, s'ha aprofundit molt en la utilització d' EPRs.

1.3 Accés a fàrmacs antineoplàstics

La innovació i l'accés a medicaments i tecnologies sanitàries constitueixen un problema multidimensional i que afecta a tots els països a escala mundial. El document del Secretariat de les Nacions Unides sobre accés a medicaments ja es va convertir en document de referència per a afrontar l'impacte negatiu de l'actual model de propietat intel·lectual sobre l'accés a medicaments. Tot i que reconeix que hi ha altres barreres a l'accés, com ineficiències reguladores, una educació sanitària deficient, la manca d'assegurança mèdica o de suficient protecció financera, el gruix del contingut de l'informe així com les recomanacions del panell, es centren en les patents, que apareixen com les principals culpables dels problemes relacionats amb l'accés, i és comprensible la reacció de rebuig que aquest informe ha generat en aquells sectors que consideren la figura de la patent com una eina fonamental per a garantir la innovació en l'àmbit sanitari⁵⁷. Al maig de 2017, els delegats de la 70a assemblea mundial de la salut van acordar que l'OMS promogués la disponibilitat i assequibilitat de medicaments de qualitat, segurs i eficaços (i en especial, però no només, als medicaments de la llista essencial de l'OMS) per al diagnòstic i tractament del càncer, i els governs mundials van assolir el compromís d'invertir més en els plans nacionals de control del càncer com a prioritat en salut pública¹⁷⁴. Els principis rectoros d'aquests documents de l'OMS i de l'ONU són la salut com a dret humà bàsic, i el respecte a aquest dret a través d'una cobertura sanitària universal.

Les taxes d'incidència i mortalitat a nivell mundial mostren una disparitat de control del càncer a Europa. Malgrat les majors taxes d'incidència de càncer a Europa Occidental, les taxes de mortalitat són més elevades a l'Europa Central Oriental (figura 15)¹.

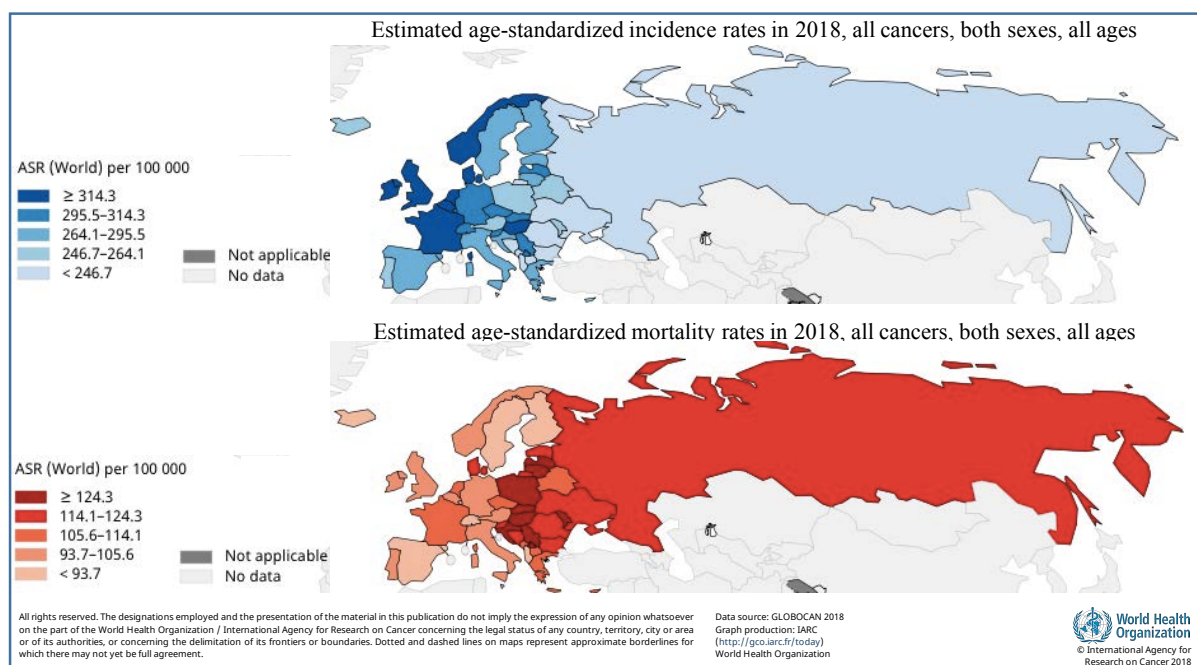


Figura 15. Taxes d'incidència i mortalitat per càncer a Europa.

Font: Ferlay et al. 1

En les anàlisis de disponibilitat de fàrmacs antineoplàstics a nivell internacional només els pacients dels EEUU, Alemanya i el Regne Unit tenen accés a més de 40 dels 55 medicaments oncològics amb llançament entre el 2012 i el 2016, degut sobretot a retards per negociacions de reemborsament (figura 16). Menys del 20% d'aquests medicaments estan disponibles als països amb mercat farmacèutic emergent. Per als països que depenen de l'EMA les limitacions d'accés es deuen majoritàriament a revisions pendents de reemborsament¹⁷⁵.

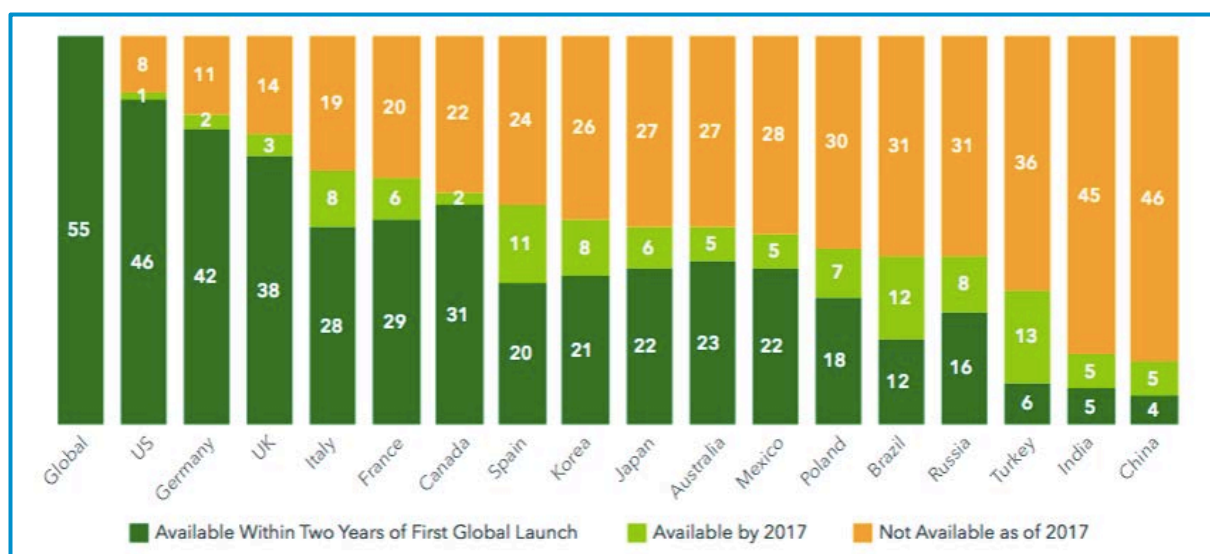


Figura 16. Disponibilitat de 55 medicaments d'oncologia amb llançament per primera vegada a nivell mundial en el període 2012-2016.

Font: Aitken et al.¹⁷⁵

La denegació de finançament per a fàrmacs ja aprovats per les agències reguladores com a un dels principals problemes en aquest escenari ha estat argumentat per un treball sobre l'accés a la innovació oncològica, presentat en el marc del congrés ESMO-2017, que va avaluar les decisions quant a finançament públic per part de les autoritats en 11 països europeus i Canadà sobre medicaments contra el càncer aprovats per l'Agència Europea de Medicaments i Health Canada entre 2006 i 2016 per a sis tipus de tumors (mama, ronyó, pulmó, mieloma múltiple, melanoma i pròstata). Es va trobar que el 34% de les avaluacions van generar restriccions completes o parcials en l'accés a medicaments, que podrien impactar més de 200.000 pacients. En el cas d'Espanya, segons càlculs estimats, uns 2.500 pacients estarien sense accés a nous medicaments ja aprovats però sense finançament públic. Les diferències entre els països sobre el nombre de fàrmacs afectats per aquestes restriccions no guardaven relació amb la riquesa de cada estat valorada pel producte interior brut (PIB), per tant l'accés no depèn exclusivament de la qüestió econòmica¹⁷⁶.

Aquest problema és rellevant i ha conduït a les societats científiques a posicionar-se sobre el mateix per tal de denunciar-lo i proposar solucions.

En la revisió sobre l'estat de l'atenció oncològica el 2017 als EEUU, l'ASCO descriu les oportunitats i els reptes a afrontar en la cura del càncer, i entre ells la necessitat de garantir accessibilitat i assequibilitat a tota la població oncològica¹⁷⁷. El sistema regulador ha fet esforços per ampliar la cobertura d'assegurança mèdica, que augmenta la probabilitat dels pacients d'accedir als serveis de cura del càncer¹⁷⁸, i l'ASCO ha estat advocant per a un millor accés als serveis de cura del càncer del programa *Medicaid* tancant grans llacunes en la cobertura i eliminant barreres als elements clau d'atenció de qualitat, incloent-hi la cobertura dels costos d'atenció rutinària dels participants a assaigs clínics¹⁷⁹. Les taxes de no assegurats van disminuir en tots els estats, amb importants guanys de cobertura en poblacions minoritàries i de baixos ingressos. Diferents estudis mostren que els pacients amb assegurança privada per al càncer tenien un millor accés als serveis i una millor supervivència en comparació amb pacients no assegurats^{180,181}. En un entorn de no cobertura universal pública, s'ha descrit la "toxicitat financera" com a efecte advers del tractament contra el càncer, i es manifesta com un augment de l'aflicció emocional i física, fins i tot amb un efecte potencial negatiu sobre la supervivència. En una cohort prospectiva de 5.000 pacients amb càncer pulmonar i colorectal, els pacients amb menors reserves financeres van reportar més càrrega de dolor i símptomes i una qualitat de vida més baixa¹⁸². En un estudi en 231.596 pacients oncològics diagnosticats entre 1995 i 2009 a l'estat de Washington, en aquells que havien experimentat angoixa per greus problemes financers en forma de fallida personal, després d'ajustar per factors demogràfics i clínics, la fallida es va associar amb un excés de risc de mortalitat¹⁸³.

Més recentment l'ASCO ha abordat específicament la problemàtica de l'assequibilitat, insistint en basar el debat de preus en el principi del valor aportat pels fàrmacs. El seu posicionament està guiat pels següents principis¹⁸⁴:

- Els professionals de la oncologia han de definir l'atenció òptima i proporcionar un marc per avaluar el valor comparatiu de les opcions de tractament contra el càncer des d'una perspectiva clínica
- Hauria d'existir una relació real i coherent entre el valor d'un determinat fàrmac i el seu cost per als pacients
- Els oncòlegs no controlen el preu de comercialització dels fàrmacs, tanmateix sí determinen com s'utilitzen i són responsables d'una utilització adequada
- Les estratègies de contenció de costos no han de limitar l'accés del pacient a l'atenció oncològica apropiada o als proveïdors de la mateixa
- Les estratègies de contenció de costos han d'incentivar, no dificultar, la innovació que resulta en una millora clínicament significativa en els resultats

L'ESMO es va alinear amb l'estratègia de l'OMS de 2017 i va proposar un conjunt d'accions i polítiques concretes com a resposta i compromís per part d'experts en càncer per avançar en el control global del càncer sota el principi de cobertura sanitària universal, que assegura l'accés a un tractament de qualitat a totes les persones, independentment de la circumstància o localització geogràfica, atenent a que la salut és un dret humà bàsic¹⁸⁵. Al 2015, la visió d'ESMO 2020 va identificar com una de les grans tendències per a l'evolució a curt i mig termini de l'oncologia el procurar la sostenibilitat de l'atenció oncològica advocant per la igualtat d'accés a un tractament de qualitat i a la prevenció del càncer¹⁸⁶. L'ESMO ha endegat diferents accions en aquesta direcció:

- Estudis europeus i internacionals sobre disponibilitat i accessibilitat de medicaments antineoplàstics, per a proporcionar a les autoritats sanitàries, en col·laboració amb l'OMS, dades que identifiquin la problemàtica. En una enquesta sobre tractaments oncològics aprovats per l'FDA o l'EMA fins març del 2014 per al tractament de 14 tumors sòlids, enviada a 185 periodistes de 49 països, es detecta que hi ha diferències substancials en la disponibilitat en el formulari, els costos i la disponibilitat real per a molts medicaments contra el càncer. La major manca de disponibilitat és en països amb nivells més baixos de desenvolupament econòmic, especialment a Europa de l'Est, i està en gran part relacionada amb el cost dels agents específics aprovats en els darrers 10 anys. Les discrepàncies són menys profundes entre els medicaments de la llista de medicaments essencials de l'OMS per al càncer i en el context curatiu. Tanmateix, l'escassetat de medicaments també afecta els medicaments essencials de l'OMS, amb conseqüències terapèutiques rellevants per a molts pacients. Es conclou que el cost i l'accessibilitat dels tractaments contra el càncer recentment comercialitzats és el principal factor que contribueix a la iniquitat d'accés als medicaments contra el càncer, i que és especialment rellevant en el cas de nous medicaments utilitzats en el tractament del càncer de pulmó no microcític amb mutació d'ALK o d'EGFR, melanoma metastàtic, càncer de cèl·lules renals metastàtic, càncer colorectal metastàtic RAS/RAF no mutat (figura 17)¹⁸⁷.

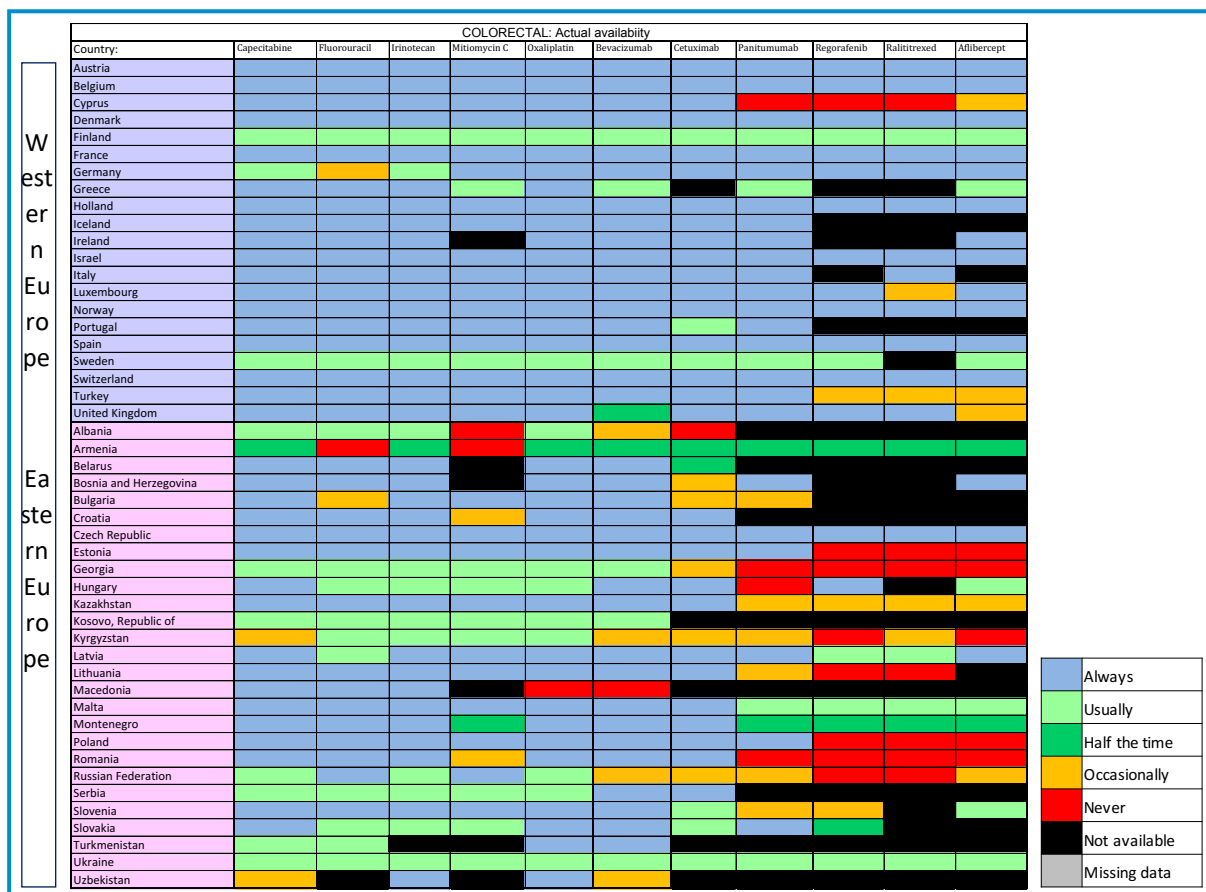


Figura 17. Disponibilitat de fàrmacs oncològics per al càncer colorectal a Europa.
 Font: Cherny et al.¹⁸⁷

- Grup de Treball sobre Medicaments contra el Càncer (*Cancer Medicines Working Group*), constituït el 2015 i amb grups específics sobre:
 - Medicaments econòmics però essencials (*Task Force on Inexpensive Medicines*): abordar l'escassetat, l'augment de disparitats d'accés a Europa, l'esgotament global dels recursos i la manca d'incentius per produir aquests medicaments. S'ha publicat en col·laboració amb la Unitat d'Intel·ligència Economista - EIU (2017) un informe que analitza les causes que contribueixen a l'escassetat de medicaments contra el càncer a Europa i articula un conjunt de recomanacions per prevenir i gestionar aquesta mancança¹⁸⁸. També s'han presentat informes al Parlament Europeu sobre recomanacions per als polítics a nivell de la UE i a nivell nacional, prioritzant aquest tema al Parlament Europeu^{189,190}
 - Medicaments cars i innovadors (*Task Force on Expensive Medicines*). La tasca d'aquest grup, que reuneix experts de tot el món, aborda formalment el problema de la sostenibilitat dels sistemes sanitaris. Es proposa treballar en el desenvolupament d'un potencial model econòmic per abordar qüestions

relacionades amb el reemborsament de medicaments innovadors. L'esquema que està defensant l'ESMO és un reemborsament basat en el valor aportat pel fàrmac i adaptat econòmicament al valor de referència geogràfic local¹⁹¹

- Involucrar i activar grups d'interès:
 - Fòrum de Preus Justs de l'OMS. L'objectiu principal del Fòrum era permetre als grups d'interès discutir opcions per a un sistema de preus més just que sigui sostenible per als sistemes de salut i garanteixi l'accés a medicaments essencials i altres tecnologies sanitàries, i a la vegada permeti un retorn raonable de la inversió per a la indústria. Els Estats membres, les organitzacions no governamentals i pacients, i la indústria farmacèutica van tractar qüestions clau, com desenvolupar enfocaments alternatius a la recerca i el desenvolupament (R + D) i models de negoci per a la innovació; facilitant la col·laboració entre els contribuents mitjançant l'expansió de les xarxes actuals per incloure altres grups d'interès i països rellevants; augmentar l'intercanvi d'informació, per exemple, avaluar el valor dels nous productes; promovent la transparència dels preus pagats, els costos d'R + D, els costos de producció i els marges de beneficis¹⁹²
 - Simposi conjunt ASCO-ESMO: accés a medicaments contra el càncer¹⁹³
- Biosimilars document de posicionament: aquest document pretén descriure els problemes relacionats amb els biosimilars que són rellevants per al camp de l'oncologia, especialment els prescriptors, i més específicament, tracta aspectes tècnics relacionats amb la definició, estructura dels biosimilars, etiquetatge, extrapolació, intercanviabilitat, canvi, substitució automàtica, normes clíniques sobre seguretat i eficàcia, responsabilitats entre prescriptors i farmacèutics, i també aspectes positius que poden representar sobre la càrrega financera en l'atenció sanitària (reducció dels pressupostos dedicats a anticossos monoclonals dels que vencen patents, generació de competència amb reducció dels preus dels respectius productes comercials de referència)¹⁹⁴
- Defensar el reemborsament dels medicaments basat en el valor: escala benefici clínic ESMO-MBCS (veure apartat 1.2.2.4)
- Col·laboracions amb l'OMS amb aportacions sobre problemes de salut pública i càncer^{195,196}
- Col·laboracions amb la Unió Internacional Contra el Càncer (UICC) sobre qüestions relacionades amb política global per reduir la càrrega mundial del càncer, promoure una major equitat i garantir que el control del càncer segueix sent una prioritat en l'agenda mundial de salut i desenvolupament
- Col·laboracions amb l'EMA sobre temes relacionats amb aprovacions de fàrmacs contra el càncer
- Col·laboracions amb la xarxa europea d'avaluació de tecnologia sanitària (*European network for health technology assessment, EUnetHTA*) sobre aspectes relacionats amb l'harmonització del reemborsament de medicaments contra el càncer

Les societats científiques ASCO i ESMO fan una crida als líders i ministres dels 193 països membres de l'ONU per a que estableixin un pla global de lluita contra el càncer, en una declaració conjunta prèvia a la tercera reunió de l'Assemblea General de l'ONU sobre la prevenció i el control de les malalties no transmissibles, com el càncer (Nova York 27/09/2018). En aquesta declaració reiteren el seu suport als objectius de l'ONU de reducció de la mortalitat prematura per càncer en un 25% per a 2025, i en un 33% per a 2030; per a fer-los realitat sol·liciten una declaració política de l'ONU per a que els governs adoptin varis punts, entre ells, el assegurar l'accés oportú a la detecció de lesions premalignes, al diagnòstic en etapes precoces, i al tractament oncològic assequible i d'alta qualitat per a totes les etapes del càncer, inclòs el càncer avançat/metastàtic¹⁹⁷.

La SEOM denuncia la variabilitat en les diferents autonomies espanyoles en l'accés a 11 nous fàrmacs oncològics aprovats recentment per l'EMA per al tractament del càncer de mama, melanoma, càncer de pulmó, de pròstata i tractament de suport, en un informe basat en un a enquesta enviada a 144 hospitals públics del Sistema Nacional de Salut espanyol (i resposta per 77 dels mateixos). Atribueix la iniquitat a l'existència duna sèrie de comissions vinculants a diferents nivells, amb composició variable i sense criteris comuns, i insta a les autoritats sanitàries a treballar en la implantació d'estratègies de gestió de les malalties oncològiques que busquin reduir les disparitats entre regions i hospitals¹⁹⁸.

El *Grupo Español de Farmacia Oncológica* de la SEFH (GEDEFO) en el seu posicionament sobre accés a fàrmacs antineoplàstics defensa una atenció als pacients oncohematològics de qualitat, equitativa i sostenible. Matisa que en el context actual de limitats recursos econòmics és de màxim interès invertir esforços per a garantir l'accés a aquella atenció que aporti valor, entenent com valor benefici clínic. El compromís dels farmacèutics d'hospital és fomentar un accés ràpid a aquells fàrmacs que aporten benefici clínicament significatiu per al pacient, així com fomentar l'equitat en l'accés als recursos sanitaris i molt especialment l'equitat en resultats en salut (taula 2)¹⁹⁹. També s'ha pronunciat sobre els nous anticossos monoclonals biosimilars, promovent la seva incorporació als nostres sistemes sanitaris amb el convenciment de la seva contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari i a la millora de l'accessibilitat a les teràpies actualment disponibles²⁰⁰.

●	Los nuevos fármacos antineoplásicos no aportan el mismo beneficio clínico para el paciente. Algunos de ellos incorporan importantes beneficios en salud, mientras que para otros sus aportaciones son marginales
●	Todos los agentes implicados en el proceso de acceso a fármacos antineoplásicos debemos definir una escala de beneficio clínico para el paciente oncohematológico en las diferentes situaciones clínicas. La clasificación del fármaco dentro de la escala debería ser revisable periódicamente en función de nueva evidencia y de los resultados en salud que se obtengan
●	Los procedimientos de evaluación de fármacos antineoplásicos a nivel nacional deben ser ágiles y seguir una metodología de trabajo sistemática, objetiva e independiente, que incluya evaluación farmacoeconómica de forma que se puedan establecer posicionamientos terapéuticos con condiciones de uso claras y concretas y financiación del medicamento estudiado. De esta forma dejarían de ser necesarias las evaluaciones posteriores por otras comisiones. El documento de posicionamiento inicial debería ser elaborado por un equipo de profesionales multidisciplinar con liderazgo científico técnico e independencia. En el documento de posicionamiento definitivo, deberían haber participado la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, las Comunidades Autónomas y las sociedades científicas implicadas
●	El periodo de tiempo transcurrido desde la aprobación del fármaco por parte de la EMA y la aprobación de la financiación por el SNS, si procede, deberá ser tanto menor cuanto mayor sea el nivel de beneficio clínico aportado frente a las alternativas existentes. Deben establecerse procesos ágiles para aquellos fármacos que ofrecen un alto grado de beneficio clínico
●	El coste del tratamiento y su financiación deberán venir condicionados por el beneficio clínico aportado y por la población susceptible de ser tratada, con revisión periódica
●	La aprobación de nuevos medicamentos de alto impacto por parte del Ministerio debe venir acompañada de financiación específica
●	Determinar resultados en salud, a nivel local, autonómico y nacional, debe ser una prioridad porque nos permitirá conocer la efectividad de los tratamientos antineoplásicos en la práctica clínica asistencial. Consideramos imprescindible diseñar sistemas centralizados de registro de pacientes que respeten la Ley de Protección de Datos. Además para su evaluación resulta fundamental el trabajo en equipos multidisciplinarios que incluyan, como mínimo, oncólogos, hematólogos y farmacéuticos especialistas con capacitación en oncohematología que sumen esfuerzos
●	Debemos potenciar todas las herramientas de gestión financiera que faciliten el acceso de los pacientes a fármacos antineoplásicos que aporten beneficio clínico
●	La industria farmacéutica debe implantar estrategias para un mayor grado de corresponsabilización en la sostenibilidad del sistema nacional de salud. Apoyamos las iniciativas de partenariado establecidas en algunas Comunidades Autónomas
●	Debemos eliminar acciones ineficientes en nuestro sistema sanitario para liberar recursos que fomenten el acceso a nuevos antineoplásicos que aporten beneficio clínico, permitan el máximo aprovechamiento de los recursos y faciliten la sostenibilidad del sistema

Taula 2. Posicionament SEFH sobre accés a fàrmacs antineoplàstics¹⁹⁹.

1.4 Innovació en recerca oncològica

La investigació oncològica ha portat a un progrés remarcable en la nostra comprensió de la biologia del càncer i la nostra capacitat per dissenyar tractaments cada vegada més adaptats a les característiques genètiques dels tumors²⁰¹. La indústria farmacèutica disposa en l'actualitat de 1.120 agents i vacunes en desenvolupament clínic o pendents de l'aprovació per al tractament del càncer, segons un recent informe de la patronal nord-americana del

sector²⁰². Una recerca al registre internacional d'assaigs clínics en càncer retorna 65.579 estudis, amb un paper rellevant de la recerca al nostre país (figura 18)²⁰³.

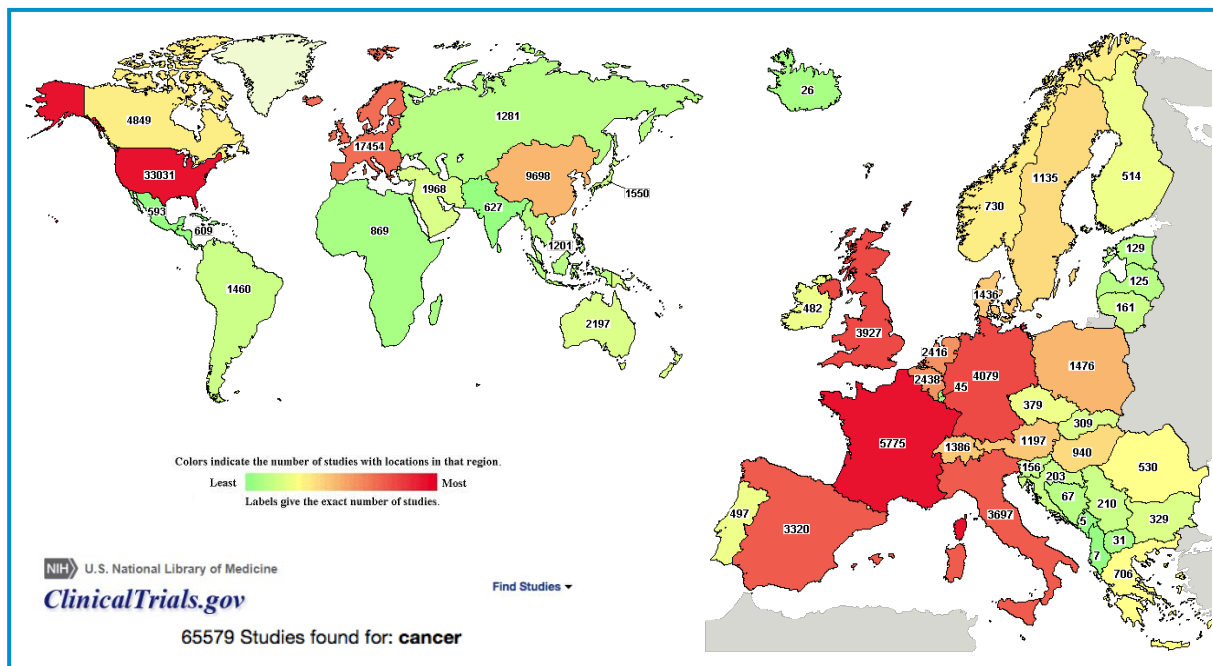


Figura 18. Assaigs clínics en càncer.
 Font: ClinicalTrials.gov²⁰³.

Aquesta recerca en oncologia és d'un alt grau d'innovació: s'estan desenvolupant 295 medicaments i vacunes de les classes més reconegudes d'agents immunològics contra el càncer: teràpia cel·lular adoptiva (inclosa la teràpia *Chimeric Antigen Receptor T-cell* CART), anticossos bi-específics, citocines, moduladors de control immune, virus oncolítics i vacunes, i una mitjana del 85 per cent dels medicaments en desenvolupament en oncologia és probable que siguin medicaments *first-in-class*, el que significa que utilitzen un mecanisme nou i únic per tractar una malaltia²⁰⁴ (figura 19).

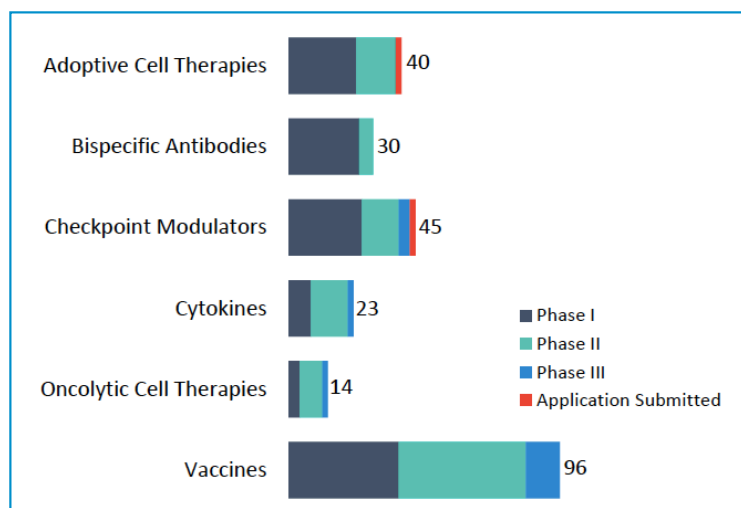


Figura 19. Medicaments en desenvolupament de diferents classes d'immunoteràpia als EEUU, maig de 2017.
Font: PhRMA 2018²⁰⁴.

La immunoteràpia ofereix millores clínicament rellevants en certes situacions clíniques, però la seva eficàcia no és consistent en diferents tipus de tumors o en diferents histologies d'un mateix tumor. S'han identificat diversos mecanismes subjacents a aquestes activitats clíniques diferencials, que donen suport a l'estratègia de combinacions d'agents. La investigació actual ha combinat agents immunoteràpics amb quimioteràpia, radioteràpia i teràpia dirigida per a augmentar la immunogenicitat tumoral. La combinació amb agents antiangiogènics es basa en l'augment de la infiltració de cèl·lules T en tumors amb pobre infiltració immune. S'han desenvolupat combinacions d'inhibidors de diferents punts de control immunològic, o amb nous agents desenvolupats contra els punts de control immune coinhibidors (ex. LAG3, IDO) per alliberar els descansos de resposta immune antitumoral, així com amb anticossos monoclonals activadors dels punts de control immune coestimuladors (ex. GITR i OX40) per a potenciar un fenotipus immune antitumoral esgotat²⁰⁵. Hi ha actualment més de 2000 agents immunoteràpics actualment assajats o en ús, amb estratègies d'immunoteràpia combinada que poden tenir impacte sobre la resposta immune per convertir un tumor fred en calent i aconseguir augmentar la resposta immune antitumoral^{206,207}. Una cerca al registre internacional d'assaigs clínics revela 990 estudis de combinacions immunoteràpiques en càncer²⁰⁸.

La comunitat científica adopta les noves teràpies disponibles com a conseqüència d'aquesta activitat en recerca oncològica^{209,210}. Les agències reguladores també han vist accelerada l'activitat avaluadora d'aquesta innovació. La FDA ha doblat l'aprovació del número d'agents antineoplàstics en la darrera dècada respecta la dècada anterior (86 vs 42, figura 20).

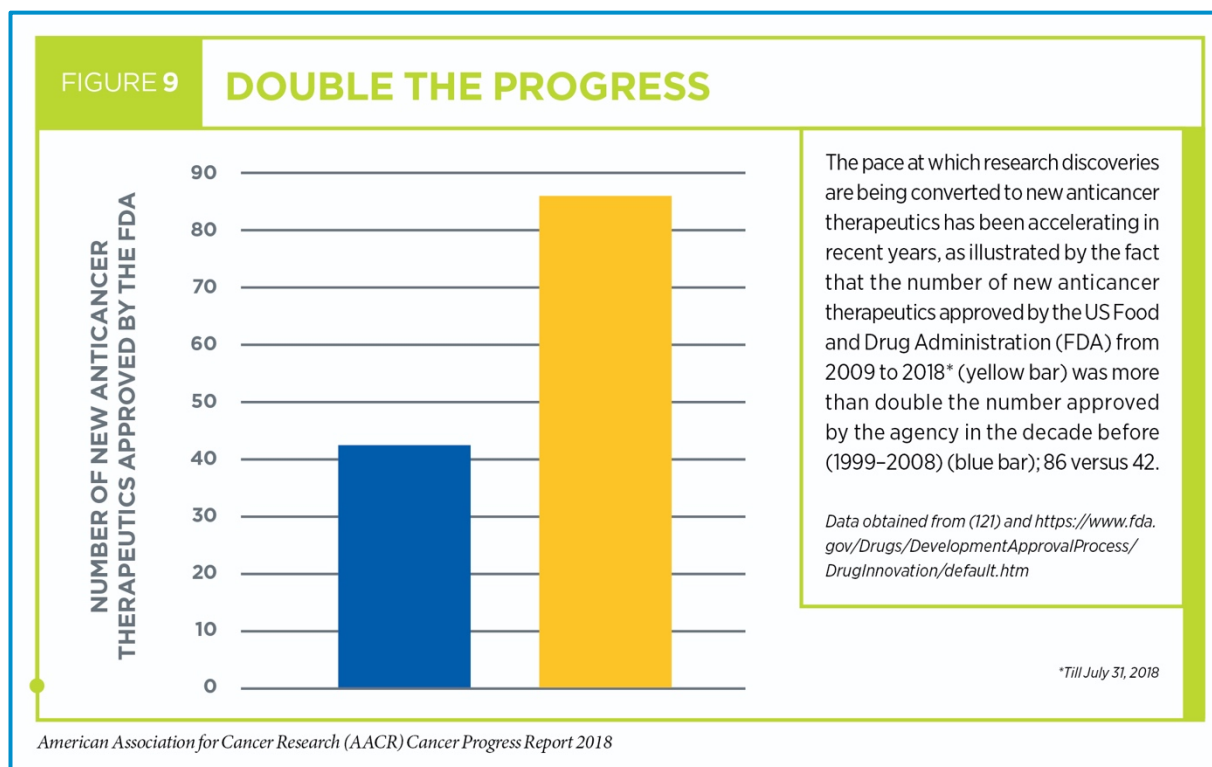


Figura 20. Aprovacions fàrmacs antineoplàstics FDA 1999–2008 vs 2009–2018.
Font: AACR²⁰⁹.

L'assessorament científic i assistència de protocol als desenvolupadors de medicaments al llarg del cicle de vida dels medicaments és el nucli de molts dels programes especials d'EMA per fomentar el desenvolupament i la disponibilitat de medicaments nous i innovadors. Un 37,8% dels assessoraments científics sol·licitats a l'EMA durant l'any 2019 van pertànyer a l'àrea de la terapèutica antineoplàstica i immunomoduladora (figura 21) Dels 66 medicaments aprovats per a comercialització 14 (21,2%) van ser de l'àrea del càncer, la meitat d'ells eren nous principis actius mai abans comercialitzats²¹¹ (figura 22). L'activitat d'algun dels recents anys no afectats per la pandèmia COVID-19, com l'any 2017, va ser encara major, de 24 medicaments autoritzats en càncer (26% del total de 92, 6 d'ells orfes (31% del total de 19) i 1 autoritzat en circumstàncies excepcionals (50% del total)²¹².

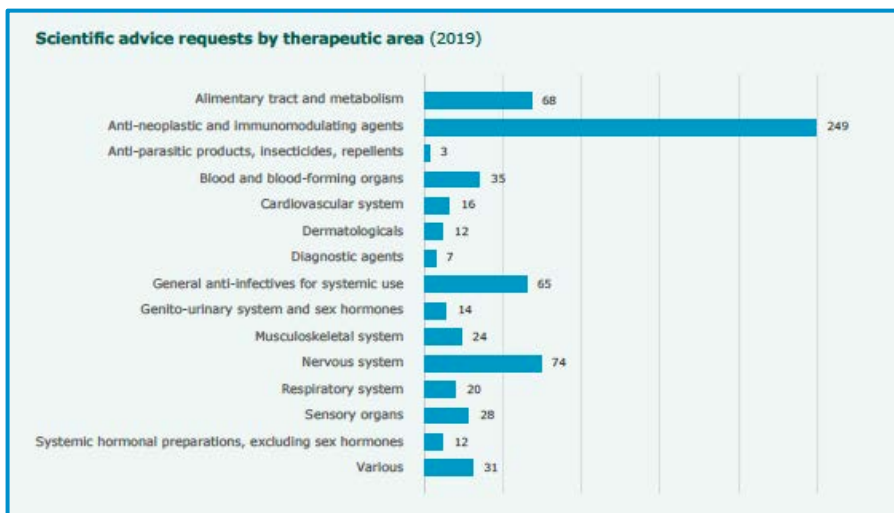


Figura 21. Sol·licituds d'assessorament científic per àrea terapèutica EMA 2019²¹¹.

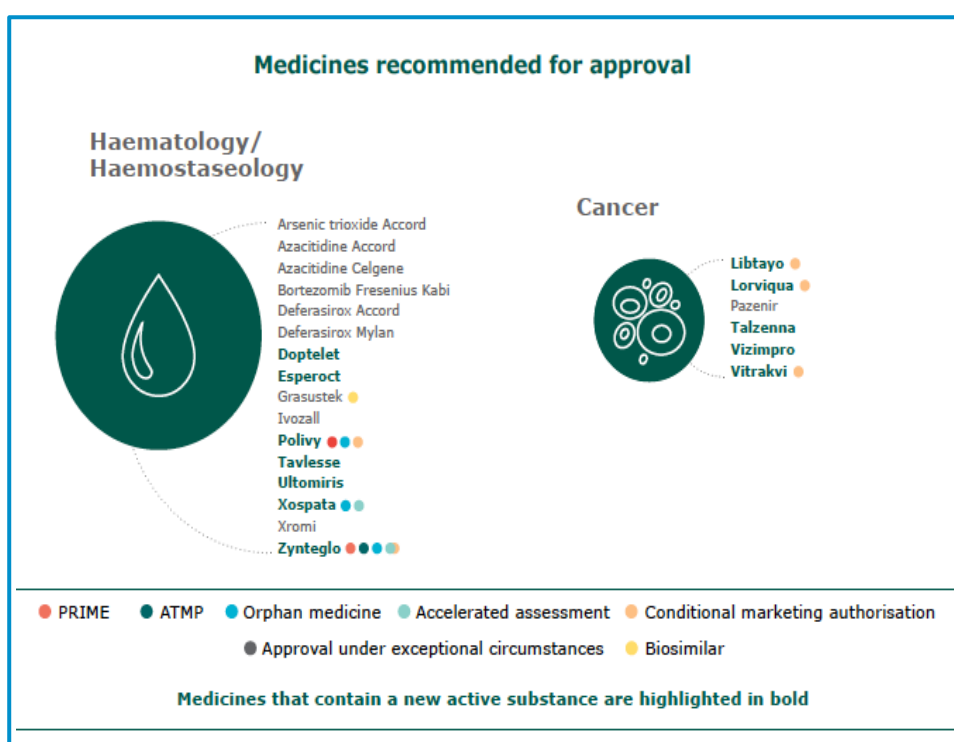


Figura 22. Medicaments recomanats per a aprovació en l'àrea de les malalties neoplàstiques EMA 2019²¹¹.

1.5 Aportació fàrmacs en assaigs clínics

El *Real Decreto 1090/2015*, de 4 de desembre, regula els assaigs clínics amb medicaments, els Comitès d'Ètica de la Investigació amb medicaments i el *Registro Español de Estudios Clínicos* (REEC). Segons aquest RD és responsabilitat del promotor el subministrar de forma

gratuïta el fàrmac en investigació, tant la branca experimental com la branca control, i garantir la seva correcta fabricació, envasat i etiquetat. També és responsable de la conservació de mostres i els seus registres de fabricació i control, del registre de les mostres entregades i d'assegurar que en el centre on es realitzi l'assaig existirà un procediment correcte de maneig, conservació i ús d'aquestes mostres²¹³.

Atenent a l'origen del finançament dels assaigs clínics podem diferenciar²¹⁴:

- Assaigs clínics “comercials”: promoguts per un laboratori farmacèutic. Són la majoria (78%) dels assaigs clínics portats a terme a Espanya. Persegueixen el desenvolupament d'un nou fàrmac amb interès comercial, requereixen un gran esforç de finançament i una molt bona infraestructura de posta en marxa, seguiment i monitorització, compliment de normativa i publicació de resultats. Comporten una memòria econòmica amb importants quantitats associades a la correcta execució de l'assaig clínic
- Assaigs clínics classificats com “investigació clínica sense ànim comercial”: és la investigació realitzada per una organització sense ànim de lucre (universitat, hospital, organització científica, grup cooperatiu, organització de pacients) en la què la propietat de les dades pertany al promotor des de l'inici de l'estudi, en moltes ocasions no hi ha acords entre el promotor i terceres parts que permetin l'ús de dades per a aspectes reguladors o que generin una propietat industrial, on el promotor controla des de l'inici tots els aspectes de l'estudi (disseny, reclutament, recollida de dades i comunicació de resultats) i on aquests estudis no formen part d'un programa de desenvolupament per a una autorització comercial d'un producte. A la gran majoria de casos són estudis que provenen d'una recerca bàsica i que generen la veritable investigació translacional. Són estudis que solen tenir problemes econòmics en el seu desenvolupament, i es financen en bona mesura amb fons procedents dels assaigs “comercials” que es realitzen als hospitals públics

En els assaigs clínics el promotor dels quals sigui un investigador del centre o una entitat no lucrativa de caràcter científic, o en aquells en els què existeixi un acord amb la direcció del centre on es vagi a portar a terme l'assaig clínic, es podran acordar amb el centre altres formes de subministrament, especialment quan el tractament dels pacients en l'assaig, o part del tractament, seria el que rebrien en cas d'haver decidit no participar a l'assaig²¹³.

Així mateix, les normes de Bona Pràctica Clínica indiquen que la responsabilitat de la comptabilitat dels medicaments en investigació en el centre d'investigació resideix en l'investigador/institució o en qui aquest delegui (segons la legislació espanyola vigent, aquesta responsabilitat recau en el farmacèutic de l'assaig). La persona designada ha de mantenir un registre de la comptabilitat d'aquesta medicació i ha de garantir la seva traçabilitat i el seu ús correcte i segons el que s'estableix al protocol de l'assaig²¹⁵.

És molt freqüent que s'acordi la compra de medicació comercial per a assaig clínic a través dels Serveis de Farmàcia hospitalaris i el seu posterior reemborsament al centre per part del

promotor. A la pràctica, el que hauria de ser una excepció i sempre acordada amb el centre, s'ha convertit en pràctica relativament habitual, especialment quan la branca comparadora inclou medicaments o combinacions de medicaments aprovats i que constitueixen l'alternativa de tractament estàndard de la patologia en estudi. Existeixen problemes pràctics i que suposen una sobrecàrrega molt sovint inviable per als Serveis de Farmàcia respecte a l'envasat, etiquetat i manteniment d'un estoc diferenciat de medicació molt variada, la traçabilitat i comptabilitat i sobrecàrrega administrativa per a les gestions de compra i posterior reemborsament mitjançant l'emissió de facturació d'aquesta medicació al promotor. La gestió de facturació via fundació en hospitals públics impossibilita que l'import del reemborsament repercuteixi en el pressupost de fàrmacs del servei investigador. Existeixen alternatives autoritzades, que alguns promotors utilitzen, com la compra i subministrament de medicació comparadora mitjançant majoristes especialitzats en la gestió de medicaments en investigació. Recentment la SEFH ha fet constar les connotacions legals, ètiques i logístiques d'aquest procediment, i el risc que suposa una generalització d'aquesta forma de procedir, tal com sembla indicar la tendència actual, quan s'entén que l'esperit de la llei interpreta aquesta forma de subministrament com una excepció i no com una norma²¹⁶.

2 Justificació

El càncer és una de les principals causes de morbiditat i mortalitat al món. La seva creixent incidència i prevalença així com l'enorme progrés científic que ha conduït a noves eines de diagnòstic, tractament i seguiment dels pacients oncològics motiven una constant font de debat sobre la càrrega econòmica que pot suposar per als sistemes públics sanitaris i ha generat preocupació sobre l'accés a aquesta innovació tecnològica. Alguns estudis estimen que el cost total del càncer a Espanya suposa el 8,3% de la despesa en salut pública i el 0,51% del PIB espanyol, i els costos dels antineoplàstics representen el 36% dels costos directes del càncer i el 16,31% de la despesa total farmacèutica^{13,14,217}.

La incorporació de noves estratègies terapèutiques en el tractament del càncer ha promogut que el 53% de les novetats terapèutiques avaluades en el període 2010-2017 per part del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica a Catalunya impulsat pel Servei Català de la Salut hagin estat fàrmacs oncològics⁴³. Aquest programa garanteix l'equitat en l'accés als medicaments hospitalaris i medicaments en recepta en l'àmbit del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), la millora en els nivells d'eficiència i efectivitat d'acord amb els principis d'ús racional, tenint en compte el marc de disponibilitat i la necessària optimització dels recursos. El CatSalut estableix propostes de sistemes específics d'accés i prestació basant-se en l'anàlisi de les dades d'eficiència, impacte pressupostari i altres dades econòmiques disponibles i el posicionament clínic, i finalment els criteris de seguiment, resposta terapèutica i èxit clínic^{44,45}. El Pla de Salut contra el Càncer a Catalunya 2015-2020 descriu en un dels objectius l'avaluació anual de la utilització dels diferents tractaments mèdics en el marc del sistema sanitari públic, així com la seva variabilitat d'utilització clínica⁸. Determinar el cost que representa el tractament d'una patologia permet un millor coneixement de l'impacte d'aquesta malaltia i la realització de projeccions de despeses en el futur. Així mateix, el coneixement dels costos amb més profunditat per fases de la malaltia proporciona una important informació per a les anàlisis cost-efectivitat de diferents iniciatives sobre alternatives de tractament. No hi ha informació sobre costos detallats del tractament farmacològic del càncer en el nostre entorn sanitari.

En aquest context es fa necessari conèixer l'ús actual de fàrmacs en el tractament del càncer en el nostre entorn en condicions de pràctica clínica real, amb detall respecte el número de pacients tractats i les seves patologies tumorals i estadis de la malaltia, així com l'impacte pressupostari de la despesa associada que suposa per al sistema. L'Hospital Universitari Vall d'Hebron és el complex hospitalari més gran de Catalunya i un dels més grans de l'Estat. La seva àrea d'influència comprèn una població de més de 430.000 habitants i compta amb un pressupost anual de 663 milions d'euros²¹⁸. Les dades dels darrers 10 anys dels seus tractaments oncològics i la seva despesa poden representar una aproximació significativa a l'estimació d'aquesta realitat en el nostre entorn.

D'altra banda la recerca clínica oncològica ha experimentat una multiplicació i ha portat a un progrés remarcable en la nostra comprensió del càncer i la nostra capacitat per dissenyar tractaments cada vegada més adaptats a les característiques genètiques dels tumors²⁰¹. La indústria farmacèutica disposa en l'actualitat de 1.120 agents i vacunes en desenvolupament

clínic o pendents de l'aprovació per al tractament del càncer, segons l'últim informe de la patronal nord-americana del sector²⁰². Aquest increment de la investigació en càncer ha portat a un augment diferencial respecte altres àrees de la terapèutica dels assaigs clínics en els nostres centres sanitaris. El registre internacional d'assaigs clínics actius en càncer retorna 65.579 estudis, amb un paper rellevant de la recerca al nostre país²⁰³. I el *Registro Español de Estudios Clínicos* (REEC) mostra 597 estudis en càncer amb reclutament actiu en pacients adults, dels quals una representació rellevant es realitzen al nostre centre²¹⁹. Els assaigs clínics són essencials en l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de nous tractaments, la participació en els mateixos ofereix als pacients l'oportunitat d'accedir a teràpies encara no disponibles a més de contribuir a l'avenç científic. Mentre els beneficis intangibles són evidents per als pacients, els investigadors i els gestors, els beneficis tangibles dels assaigs clínics no estan tan àmpliament documentats. Resulta obvi que el subministrament gratuït dels medicaments en investigació pot suposar un estalvi per al sistema sanitari públic i té un impacte en la despesa farmacèutica, però aquest aspecte ha estat poc quantificat en el nostre entorn. I hi ha apreciacions de que altres aspectes relacionats amb l'execució dels assaigs puguin representar un augment del cost global de l'atenció al pacient oncològic amb impactes sobre els pressupostos del sistema sanitari.

Per tot això hem considerat indicat analitzar amb detall l'ús de fàrmacs oncològics en el tractament de tumors sòlids en el nostre centre, avaluar la despesa real de la pràctica clínica oncològica, comparar-la amb la de l'entorn hospitalari de la regió sanitària i estudiar la realització de recerca clínica en aquest context així com l'impacte que la recerca clínica en el tractament dels tumors sòlids té sobre la sostenibilitat del nostre sistema sanitari.

3 Objectius

3.1 Objectiu general

Analitzar l'ús del tractament amb fàrmacs oncològics de tumors malignes sòlids de l'adult en la població atesa a l'HUVH durant el període 2010-2019 i avaluar la contribució a la sostenibilitat del sistema sanitari que pot aportar la recerca clínica en el tractament d'aquests tumors.

3.2 Objectius específics

Analitzar l'ús dels fàrmacs antineoplàstics i del tractament de suport en l'entorn de la població assistencial atesa per al tractament de tumors malignes sòlids de l'adult.

Avaluar la despesa farmacèutica en el tractament assistencial de tumors malignes sòlids de l'adult a l'HUVH i comparar-la amb la dels centres hospitalaris del mateix nivell de la Regió Sanitària de Barcelona.

Analitzar l'ús de fàrmacs antineoplàstics en l'entorn de la població inclosa en assaigs clínics per al tractament de tumors malignes sòlids de l'adult.

Avaluar la contribució a la sostenibilitat econòmica del sistema sanitari de la realització de recerca clínica en el tractament de tumors malignes sòlids de l'adult.

4 Material i mètodes

4.1 Àmbit

L'estudi es realitza a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), el complex hospitalari més gran de Catalunya, amb un equip de 7.814 professionals i un pressupost de 663 milions d'euros²¹⁸. El Servei d'Oncologia Mèdica d'adults realitza una atenció oncològica integrant l'activitat assistencial i l'activitat de recerca biomèdica (pre-clínica, translacional, clínica i transversal) promoguda pel Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Per a la recerca clínica disposa d'una Oficina d'Assaigs Clínics i des del juny 2010 va inaugurar la Unitat d'investigació de Teràpia Molecular del Càncer -"la Caixa"- (UITM), que es dedica a efectuar assaigs clínics complexos amb fàrmacs en etapes inicials de desenvolupament. El Servei de Farmàcia és un servei transversal que disposa de 3 grans unitats assistencials (Àrea General, Àrea de Traumatologia i Rehabilitació i Àrea Infantil i de la Dona) i dues unitats de farmàcia satèl·lits: la Dispensació Ambulatòria de MHDA i la Unitat de Farmàcia Oncològica (composada per diferents subunitats ubicades integrades en els diferents Hospitals de Dia Oncològics). Les estructures on es realitza l'activitat descrita a l'estudi són:

- Hospital de Dia Oncològic Àrea General
- Hospital de Dia Oncològic Centre Càncer de Mama CCM
- Hospital de Dia assaigs clínics oncològics UITM
- Unitat Hospitalització Oncologia Mèdica Àrea General
- Farmàcia Oncològica Àrea General
- Farmàcia Oncològica CCM
- Farmàcia Oncològica assaigs clínics oncològics UITM
- Farmàcia Dispensació Ambulatòria Àrea General

4.2 Mostra i període

La població estudiada és la població de pacients adults atesos amb tractament antineoplàstic per a tumors malignes sòlids a l'HUVH durant el període 2010-2019.

4.2.1 Població entorn assistencial

La població inclosa en entorn assistencial són els pacients adults diagnosticats amb tumor maligne sòlid i atesos pel Servei d'Oncologia Mèdica, en tractament durant els anys 2010 a 2019 amb algun fàrmac antineoplàstic específic intravenós (IV) (amb aquesta denominació s'inclouen totes les vies d'administració parenterals intravenós IV, intramuscular IM, subcutani SC) o amb algun fàrmac de MHDA (tractament antineoplàstic específic oral OR i/o tractament de suport) per a la seva patologia oncològica, i no inclosos en assaig clínic. Han estat 13.209 pacients diferents. A les figures 23 i 24 es mostra el número de pacients que anualment han rebut tractament IV i de MHDA respectivament.

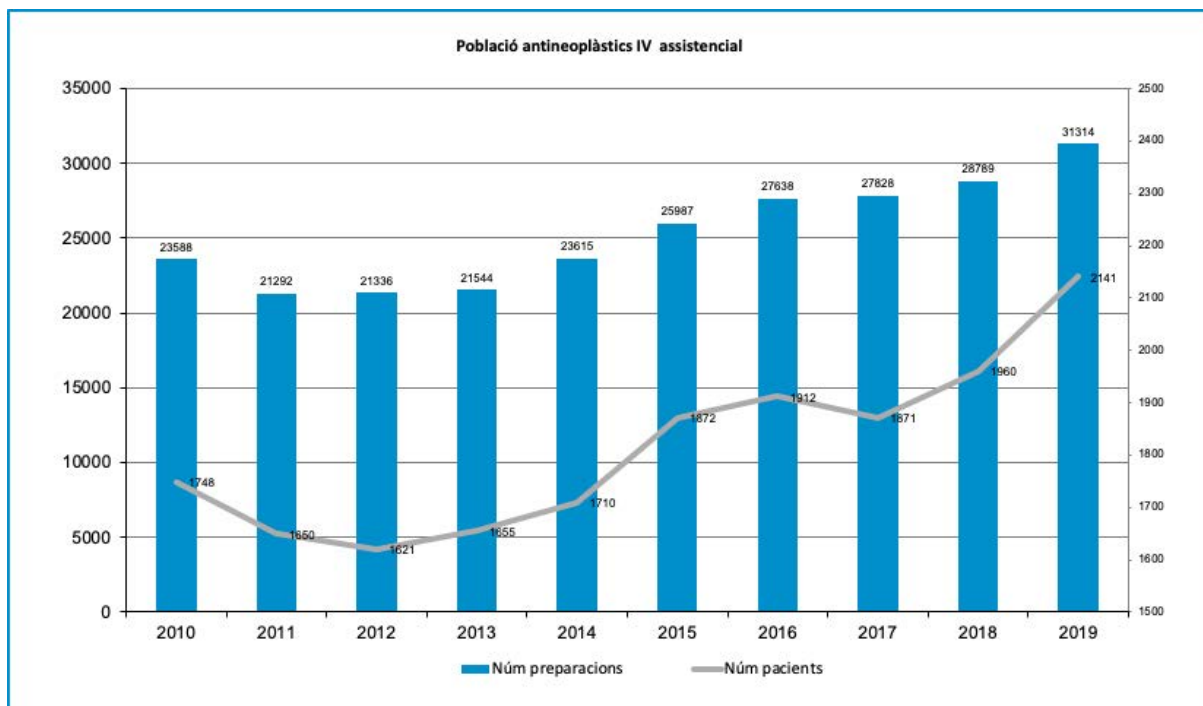


Figura 23. Número de pacients i número de preparacions antineoplàstiques IV, Servei Oncologia, entorn assistencial, període 2010-2019.

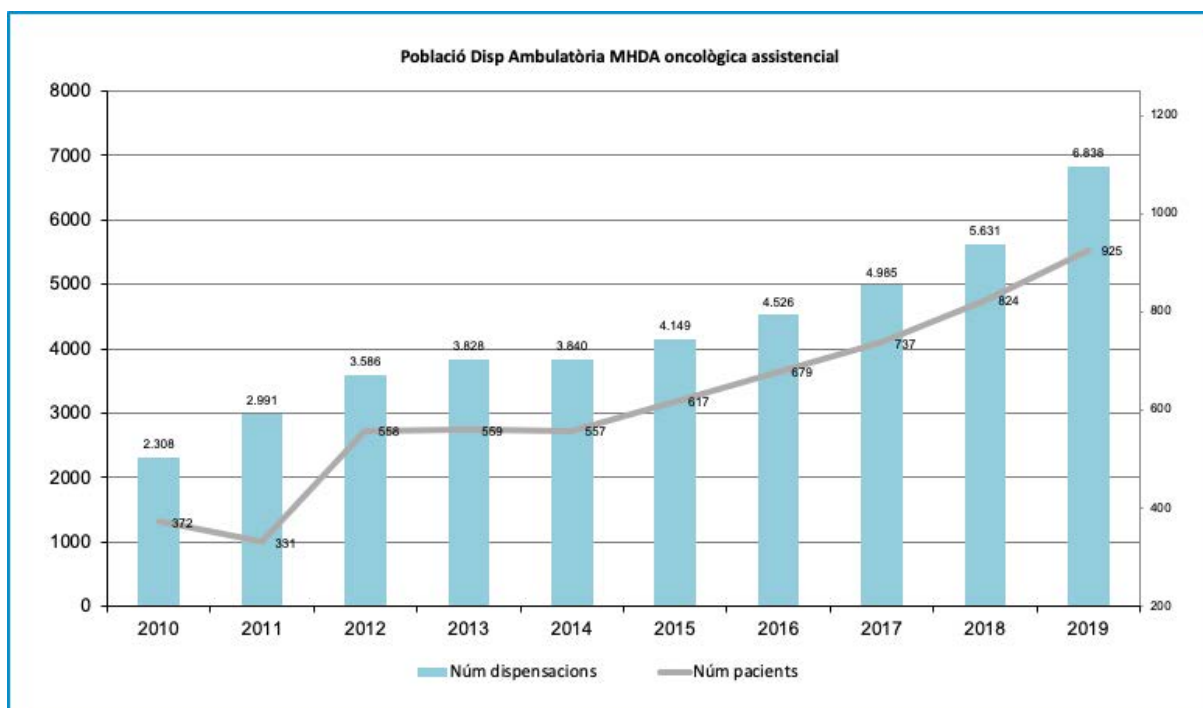


Figura 24. Número de pacients i número de dispensacions MHDA Dispensació Ambulatòria, Servei Oncologia, entorn assistencial, període 2010-2019.

4.2.2 Població entorn assaig clínic

La població inclosa com a assaig clínic són els pacients adults diagnosticats amb tumor maligne sòlid i atesos pel Servei d'Oncologia Mèdica, en tractament durant els anys 2010 a 2019 amb algun fàrmac antineoplàstic específic intravenós (IV) (amb aquesta denominació s'inclouen totes les vies d'administració parenterals intravenós IV, intramuscular IM, subcutani SC) o amb algun fàrmac antineoplàstic específic oral OR, per a la seva patologia oncològica, i inclosos en assaig clínic. Han estat 10.488 pacients. A les figures 25 i 26 es mostra el número de pacients que anualment han rebut tractament antineoplàstic IV i OR, respectivament.

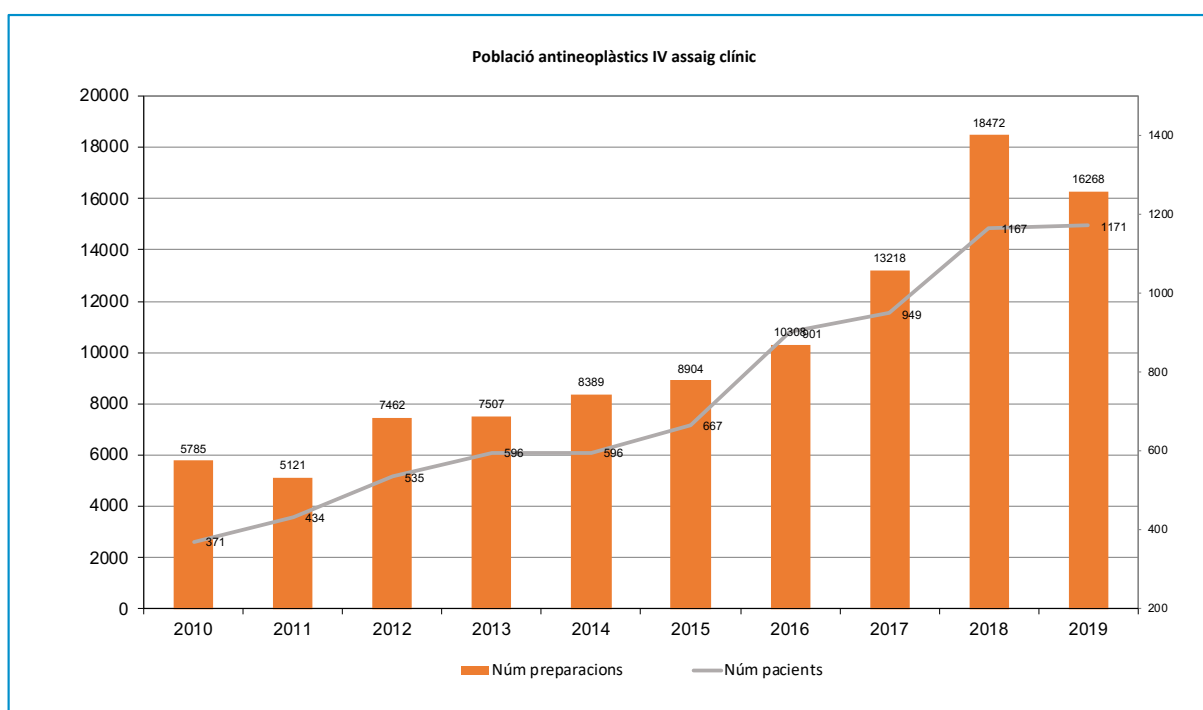


Figura 25. Número de pacients i número de preparacions antineoplàstiques IV, Servei Oncologia, entorn assaig clínic, període 2010-2019.

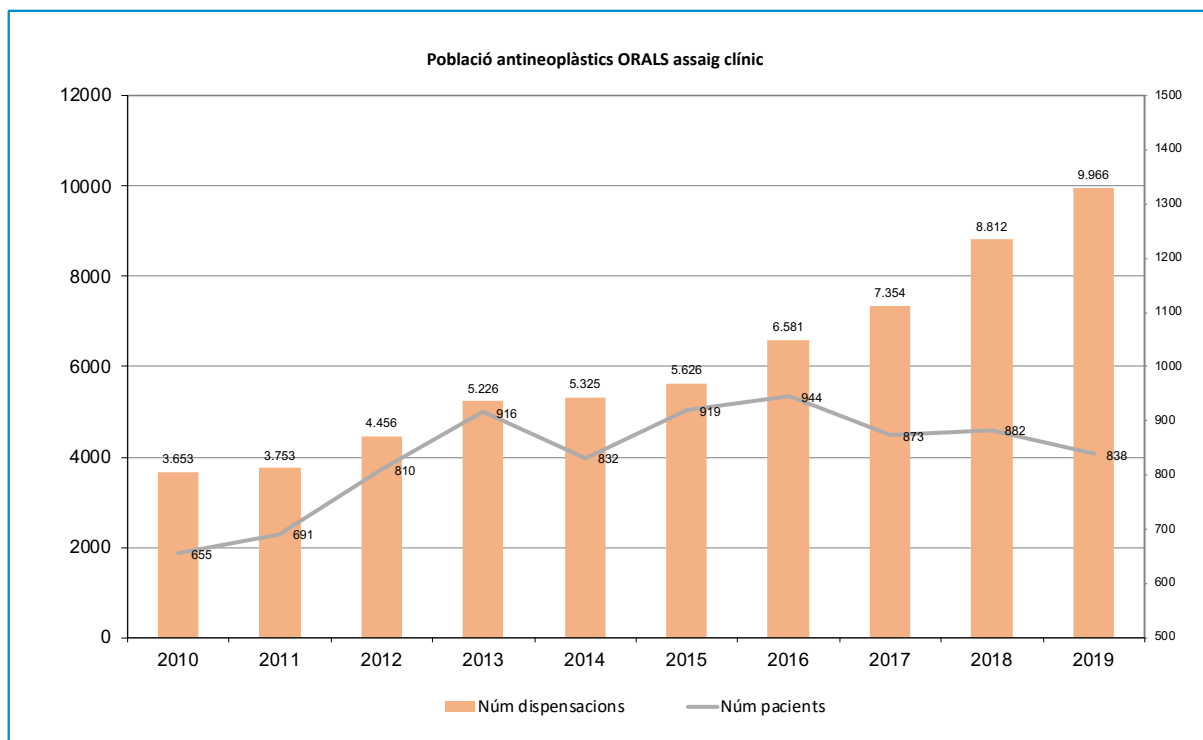


Figura 26. Número de pacients i número de dispensacions tractament antineoplàstic específic oral, Servei Oncologia, entorn assaig clínic, període 2010-2019.

4.3 Disseny

Estudi de prevalença observacional descriptiu i analític, ambispectiu.

4.4 Dades

4.4.1 Sistemes d'informació obtenció i gestió de dades

Els sistemes d'informació utilitzats per a l'obtenció i gestió de dades són:

			Dada	Entorn	Procés		
Sistema informació	Obtenció	Sisinf®		Antineoplàstics intravenosos	Assistencial Assaig clínic	Prescripció Preparació	
		QuimioProcess®		Antineoplàstics intravenosos	Assistencial	Prescripció Preparació	
		Silicon®		MHDA	Assistencial	Dispensació Registre consum Facturació	
				Antineoplàstics intravenosos	Assistencial	Registre consum Facturació	
		Gecos®		Antineoplàstics orals	Assaig clínic	Dispensació	
		Fundanet®		CTMS	Antineoplàstics intravenosos i orals	Assaig clínic	Registre
				iPharma	Antineoplàstic orals	Assaig clínic	Dispensació
		Lug Traza®		Antineoplàstics intravenosos	Assistencial	Preparació	
		Kiro®		Antineoplàstics intravenosos	Assistencial	Preparació	
	Gestió	Tableau®		Totes	Tots	Tots	
MicroStrategy®							

Taula 3. Sistemes d'informació per a l'obtenció i gestió de dades.

Sisinf®, programari integral en format caràcter, llenguatge COS (Cache Object Script), fent servir una base de dades post-relacional CACHE d'InterSystems i executant-se en un servidor Windows. Inclou els processos de prescripció, programació (gestió d'agendes d'Hospitals de Dia), validació, preparació i administració dels antineoplàstics, i està interfusat amb el cens d'admissió de pacients de SAP.

QuimioProcess® solució informàtica desenvolupada per a la gestió integral de tot el procés multidisciplinar dels Hospitals de Dia oncològics. Tecnologia de desenvolupament .NET i JavaScript, sistema de gestió de base de dades Microsoft SQL Server, Oracle Database i Oracle RAC i executant-se en un servidor Windows. Inclou els processos de prescripció, programació

(gestió d'agendes d'Hospitals de Dia), validació, preparació, administració dels antineoplàstics, així com el control qualitatiu i quantitatiu i traçabilitat de tot els processos. Interfasat amb el cens d'admissió de pacients de SAP assistencial ARGOS i les dades analítiques de l'Estació Clínica del pacient, la gestió de cites de SAP assistencial ARGOS, i el registre de consums de Silicon. Instal·lat al Centre Càncer de Mama per a la gestió dels tractaments antineoplàstics de mama i melanoma des de novembre-2019.

Silicon[®]: sistema d'informació desplegat en 20 hospitals del SISCAT en el marc del Projecte ARGOS de modernització de les infraestructures i els sistemes d'informació de l'ICS. Està integrat en l'Estació Clínica de treball SAP assistencial ARGOS i el sistema econòmic-financer SAP Ecofin de l'ICS. S'ha utilitzat per a la gestió de:

- La prescripció electrònica assistida i el registre electrònic de dispensació i d'administració de medicaments en pacient hospitalitzat i de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (MHDA) en pacient ambulatori
- L'enregistrament dels consums i generació d'albarans dels consums de tot el tractament antineoplàstic (IV i OR) i tractament de suport assistencial, que s'utilitzen per a la facturació de la MHDA a CatSalut en el sistema de facturació de l'HUVH

Gecos[®], *Gestión de Ensayos Clínicos* per a Serveis de Farmàcia Hospitalària, desenvolupat per Grifols, S.A. Control i seguiment de les activitats relacionades amb els fàrmacs d'estudi (recepció de mostres, control d'estocs, dispensacions i devolucions a pacients), fins 2016.

Fundanet[®], desenvolupat per Semicrol S.L. Programari sobre tecnologia Microsoft World Class d'àmbit internacional dissenyat i construït específicament per a la gestió d'investigació clínica.

- Mòdul CTMS (*Clinical Trials Management System*). Controla el cicle complet de vida dels estudis clínics, des del registre inicial de les dades del protocol fins la facturació final. Permet realitzar la gestió dels pacients controlant el reclutament i l'activitat que realitzen. Disposa d'una plataforma d'accés web per al treball i consulta en temps real per part dels diferents gestors de l'estudi, des de 2017
- Mòdul iFarma. Porta el control i seguiment de totes les activitats relacionades amb els fàrmacs d'estudi (recepció de mostres, control d'estocs, dispensacions i devolucions a pacients), des de 2017

Lug Traza[®] (*Lug Healthcare Technology*, anteriorment ISISH), programari de control qualitatiu i quantitatiu i traçabilitat de la preparació de tractaments antineoplàstics IV (fins 2017). Interfasat amb el programa Sisinf[®]. Fins maig-2017.

Kiro Oncology[®], sistema robotitzat amb programari basat en tecnologia web Kiro-soft i kiro-link per a preparació de tractaments antineoplàstics IV amb control qualitatiu, quantitatiu i traçabilitat automatitzats i robotitzats. Interfasat amb Sisinf[®] i QuimioProcess[®].

Tableau[®] i MicroStrategy[®], eines d'integració de *Business Intelligence* (BI) per a integració de grans quantitats de dades procedents de diferents sistemes d'informació, permeten la gestió de dades heterogènies i disperses entre programaris, per generació d'una única base de dades

agregada, i generar coneixement a partir d'informació. Tableau Reader® permet la visualització virtualitzada a temps real i la generació d'informes dinàmics.

4.4.2 Preparació i tractament de dades

El principal repte a l'hora de plantejar un estudi amb gran quantitat de dades de la pràctica clínica real procedents de diferents sistemes d'informació consisteix en la transformació de les dades heterogènies i dispars en informació útil per a finalitats de recerca, la qual cosa requereix de coneixements multidisciplinars i eines que permetin obtenir informació fiable, completa, actualitzada i comparable. Amb les eines de *Business Intelligence* (BI) i *Big Data*, actualment disponibles, i el coneixement en profunditat dels processos, és possible la integració de la informació procedent de diferents sistemes i la generació d'una base de dades a gran escala agregada, que permeti realitzar estudis observacionals basats en la pràctica clínica amb la possibilitat de generar evidències i dades sistemàtiques sobre l'assistència sanitària de forma eficient, quant a recursos i temps dedicats, i amb potència i fiabilitat en els resultats. En el nostre estudi les dades procedents de tots els diferents programaris s'han integrat mitjançant les eines Tableau® i MicroStrategy®.

Per tal de garantir la qualitat de les dades, s'han aplicat processos de neteja, homogeneïtzació i enriquiment de les dades:

Neteja:

- Revisió i correcció de valors nuls i valors fora d'interval ("outlier") per detectar errors d'entrada de dades que es solen produir durant el procés d'introducció manual de dades als programaris

Homogeneïtzació/estandardització:

- Homogeneïtzació de la descripció de les localitzacions tumorals
- Homogeneïtzació dels noms dels principis actius existents en especialitats comercialitzades
- Homogeneïtzació dels noms dels principis actius inclosos en protocols d'assaigs clínics, amb traducció a sinònim genèric si ja se'n disposa
- Classificació dels principis actius en tres categories farmacològiques en funció del seu mecanisme d'acció
- Agrupació de les diferents intencions de tractament prescrites en dos tipus de tractament

Enriquiment:

- Assignació de costos de tractaments antineoplàstics IV en base a la dosi prescrita i al preu mig anual* de compra de cada especialitat farmacèutica i any:

(la base de dades d'on s'extreuen les prescripcions i preparacions d'aquests tractaments no conté preus)

- en tots els tractaments de l'entorn assistencial
 - en els tractaments de l'entorn assaig clínic quan el fàrmac es troba comercialitzat en el moment de la prescripció del tractament
 - diferenciació entre costos dosis arrodonides a vials especialitats farmacèutiques complets o amb aprofitament de fraccions de vials
- *en el cas d'especialitats farmacèutiques recent comercialitzades o que experimenten un canvi important de preu durant l'any, no s'utilitza el preu mig anual sinó el preu mig de cada període
- Assignació de costos dels tractaments antineoplàstics específics OR en base a la dosi prescrita:
 - en tots els tractaments de l'entorn assistencial per captura del preu de cada dispensació en el registre del consum de les dispensacions de MHDA ambulatoria
(la base de dades de prescripcions d'aquests tractaments no conté preus)
 - en els tractaments de l'entorn assaig clínic quan el fàrmac es troba comercialitzat en el moment de la prescripció del tractament; s'homogeneïtza la presentació d'assaig a la de l'especialitat comercialitzada quan no són coincidents i es calcula el preu proporcional
(la base de dades d'assaig clínic on es registren les dispensacions d'aquests tractaments no conté preus)
 - Assignació de diagnòstics de localització tumoral i tipus de tractament en els pacients amb tractament antineoplàstic específic OR
(la base de dades d'on s'extrauen les dispensacions ambulatories d'aquests tractaments no conté el diagnòstic)

4.4.3 Descripció de les dades

Es citen les dades analitzades per objectius definits a l'estudi.

4.4.3.1 Dades generals de la població oncològica HUVH

Hi ha varies classificacions de les patologies oncològiques, que codifiquen els tumors per la seva localització, histopatologia i alteracions moleculars, sent la *World Health Organization Classification of Tumors* de l'OMS, que recull els codis de la *International Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O), la més difosa a nivell internacional^{220,221}. En el nostre estudi ens hem basat en la classificació per al càncer en pacients adults que fa l'Institut Nacional del Càncer dels EEUU²²², que agrupa els processos oncològics atenent a la seva localització

morfològica, per ser la que més s'ajusta a la realitat clínica hospitalària (taula 4). En la població d'assaigs clínics es cita com "tumors sòlids avançats" l'agrupació de localitzacions tumorals de pacients inclosos en aquells assaigs fase I i *basket* que no disposen com criteri d'inclusió un tipus específic de tumor.

Localització tumoral	
ADRENAL	NEUROENDOCRÍ
ALTRES TUMORS CUTANIS	OSTEOSARCOMA
ANAL	OVARI
BUFETA URINÀRIA	PÀNCREES ENDOCRÍ
CARCINOMA HEPÀTIC	PÀNCREES EXOCRÍ
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	PENIS
CARCINOMA EPIDERMÒIDE CUTANI	PRIMARI DESCONEGUT
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	PRÒSTATA
CEREBRALS	PULMÓ MICROCÍTIC
CÈRVIX UTERÍ	PULMÓ NO MICROCÍTIC
CÒLON	RECTE
ENDOMETRI	RINOFARINGE / CAVUM
ESÒFAG	RONYÓ
GÀSTRIC	SARCOMA DE PARTS TOVES
GERMINAL TESTICULAR	SARCOMA EWING
GIST	SARCOMA KAPOSI
LARINGE/HIPOFARINGE	TIMOMA
MAMA	TIROIDE
MELANOMA	TUMORS SÒLIDS AVANÇATS
CARCINOMA MERKEL	VESÍCULA BILIAR
MESOTELIOMA	VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES

Taula 4. Localitzacions tumorals.

Els tractaments prescrits s'han agrupat dins de cada localització tumoral per tipus de tractament en funció de l'extensió de la malaltia a la que s'apliquen:

- Malaltia locoregional: inclouen els tipus de tractament neoadjuvant i adjuvant
- Malaltia avançada: inclouen els tipus de tractament de primera línia i successives de la malaltia metastàtica

Els principis actius s'han denominat segons la Denominació Comuna Internacional (DCI) quan es troben existents en especialitats comercialitzades segons la base de dades de l'AEMPS²²³. En el cas de principis actius experimentals no comercialitzats s'han denominat segons es citen en el protocol d'assaig clínic i segons les definicions tècniques i sinònims del NCI²²⁴.

El tractament antineoplàstic durant aquests 10 anys a l'HUVH ha implicat l'ús de 439 principis actius diferents. En funció del mecanisme d'acció s'han agrupat en classes farmacològiques:

- Tractament específic:
 - Antineoplàstics IV
 - Antineoplàstics OR
- Tractament de suport:
 - Antiemètics
 - Eritropoetines
 - Factors estimulants de colònies de granulòcits
 - Hipocalcemiants

Les dades de prescripció i preparació dels tractaments antineoplàstics s'analitzen de forma agrupada per:

- Localització Tumoral
- Tipus de Tractament
- Principi actiu
- Classe Farmacològica

Els paràmetres analitzats són:

- Número de pacients
- Despesa

4.4.3.3 Anàlisi despesa comparativa entorn RSB

En el “Manual de facturació de l'assistència hospitalària i especialitzada” del Servei Català de la Salut (CatSalut) a les entitats proveïdores de serveis sanitaris s'especifiquen les regles de facturació de la MHDA²²⁵:

- Es poden facturar els medicaments inclosos en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut
- El preu a facturar és el del Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut
- El pacient ha de disposar del CIP vigent del CatSalut
- L'àmbit és la dispensació al pacient en règim ambulatori; no es poden facturar medicaments administrats a pacients hospitalitzats, que van a càrrec del centre hospitalari
- Per als medicaments avaluats pel PHF del CatSalut, es requereix la verificació prèvia i adequació del tractament amb el corresponent dictamen, mitjançant l'RPT
- Per als medicaments utilitzats en condicions diferents de les establertes per fitxa tècnica, es poden facturar aquests medicaments provisionalment i fins que en el marc del PHF no s'elaborin les corresponents recomanacions
- Per als tractaments d'alta complexitat es requereix autorització individualitzada mitjançant informe favorable del CatSalut
- Per als medicaments subjectes a un procés d'EPR s'articulen mecanismes de finançament en funció dels resultats clínics

S'han analitzat les dades de facturació acceptada pel CatSalut de la MHDA corresponent als antineoplàstics oncològics de la població de pacients adults de l'HUVH, per a cada un dels anys corresponents al període d'estudi 2010-2019, i s'ha realitzat la comparació amb les mateixes dades corresponents als hospitals del mateix nivell i mateixa complexitat del Servei d'Oncologia Mèdica de la Regió Sanitària de Barcelona (RSB). Les dades han estat proporcionades per la Divisió d'Acció Territorial del Medicament del CatSalut.

Els paràmetres analitzats són:

- Número de pacients (CIPs)
- Despesa global anual
- Cost mitjà anual/CIP de cada hospital
- Cost mitjà anual/CIP de la mitjana dels hospitals seleccionats RSB

El CatSalut estableix uns paràmetres en la seva contractació de l'atenció hospitalària i especialitzada, entre els quals es troba la classificació dels hospitals segons els nivells d'estructura, en funció de la complexitat assistencial, en termes específics el número de llits (en ús per a la xarxa pública), el número de quiròfans, el número de llits de la unitat de cures intensives, la disponibilitat de serveis quirúrgics de diferent complexitat i el pressupost de docència postgrau²²⁶. Dels 30 hospitals de la RSB del SISCAT, s'han seleccionat 7 hospitals classificats com nivells 5 ("hospital de referència tipus B"), 6 ("hospital d'alta complexitat") i 7 ("hospital monogràfic") amb serveis d'oncologia mèdica similars al del HUVH (total 8 centres, taula 6).

Hospitals seleccionats de la RSB
Hospital Vall Hebron (nivell 6)
Hospital A (nivell 7)
Hospital B (nivell 7)
Hospital C (nivell 6)
Hospital D (nivell 6)
Hospital E (nivell 5)
Hospital F (nivell 5)
Hospital G (nivell 5)

Taula 6. Nivells hospitals seleccionats de la RSB.

Els antineoplàstics oncològics analitzats atenent a les instruccions establertes al manual de facturació es descriuen per a cada any del període estudiat a la taula 7 (no s'inclouen els hematològics).

ATC	Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
CITOTÒXICS											
L01AA	Mostasses nitrogenades										
L01AA03	Melfalan	X	X	X	X	X				X	X
L01AD	Nitrosourees										
L01AD01	Carmustina									X	X
L01AD05	Fotemustina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01AX	Altres agents alquilants										
L01AX03	Temozolomida	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01BA	Anàlegs de l'àcid fòlic										
L01BA03	Raltitrexed	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01BA	Anàlegs de l'àcid fòlic										
L01BA04	Pemetrexed	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01BC	Anàlegs de la pirimidina										
L01BC06	Capecitabina			X	X	X	X	X	X	X	X
L01BC02	Fluorouracil									X	X
L01BC05	Gemcitabina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01BC59	Trifluridina, combinacions							X	X	X	X
L01CA	Alcaloides de la vinca i anàlegs										
L01CA04	Vinorelbina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01CD	Taxans										
L01CD04	Cabazitaxel			X	X	X	X	X	X	X	X
L01CD02	Docetaxel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01CD01	Paclitaxel	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01CX	Altres plantes amb alcaloides i productes naturals										
L01CX01	Trabectedina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01DB	Antraciclins i productes relacionats										
L01DB01	Doxorubicina	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01DB03	Epirubicina									X	X
L01DC	Altres antibiòtics citotòxics										
L01DC03	Mitomicina									X	X
L01XA	Derivats de platí										
L01XA01	Cisplatí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XA02	Carboplatí									X	X
L01XA03	Oxaliplatí	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XX	Altres citostàtics										
L01XX41	Eribulina					X	X	X	X	X	X
L01XX19	Irinotecan	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XX17	Topotecan	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L03AX	Altres citoquines i immunomoduladors										
L03AX03	Vacuna BCG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
V10XX	Radiofàrmacs terapèutics										
V10XX04	Luteci (177Lu) oxodotretotida										X
V10XX03	Radi 223 diclorur (223Ra)						X	X	X	X	X
IMMUNOTERÀPIA											
L01XC	Anticòssos monoclonals										
L01XC32	Atezolizumab										X

ATC	Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
L01XC31	Avelumab									X	X
L01XC11	Ipilimumab				X	X	X	X	X	X	X
L01XC17	Nivolumab							X	X	X	X
L01XC18	Pembrolizumab							X	X	X	X
L03AC	Interleucines										
L03AC01	Aldesleukina	X	X	X	X			X	X	X	X
L03AX	Altres citocines i immunomoduladors										
L03AX15	Mifamurtida					X	X	X	X	X	X
TERÀPIA DIRIGIDA											
L01XC	Anticossos monoclonals										
L01XC07	Bevacizumab	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XC06	Cetuximab	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XC27	Olaratumab								X	X	X
L01XC08	Panitumumab	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XC13	Pertuzumab					X	X	X	X	X	X
L01XC21	Ramucirumab							X			X
L01XC03	Trastuzumab	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XC14	Trastuzumab emtansina						X	X	X	X	X
L01XE	Inhibidors de protein-cinases										
L01XE50	Abemaciclib										X
L01XE13	Afatinib					X	X	X	X	X	X
L01XE36	Alectinib									X	X
L01XE17	Axitinib					X	X	X	X	X	X
L01XE41	Binimetinib										X
L01XE26	Cabozantinib								X	X	X
L01XE28	Ceritinib									X	X
L01XE38	Cobimetinib							X	X	X	X
L01XE16	Crizotinib					X	X	X	X	X	X
L01XE23	Dabrafenib					X	X	X	X	X	X
L01XE46	Encorafenib										X
L01XE03	Erlotinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE10	Everolimus		X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE02	Gefitinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE07	Lapatinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE29	Lenvatinib							X	X	X	X
L01XE31	Nintedanib							X	X	X	X
L01XE35	Osimertinib									X	X
L01XE33	palbociclib								X	X	X
L01XE11	Pazopanib		X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE21	Regorafenib						X	X	X	X	X
L01XE42	Ribociclib								X	X	X
L01XE05	Sorafenib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE04	Sunitinib	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE09	Temsirolimus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
L01XE34	Tivozanib										X
L01XE25	Trametinib							X	X	X	X
L01XE12	Vandetanib					X	X	X	X	X	X
L01XE15	Vemurafenib					X	X	X	X	X	X
L01XX	Altres citostàtics										
L01XX44	Aflibercept				X	X	X	X	X	X	X
L01XX54	Niraparib										X
L01XX46	Olaparib							X	X	X	X

ATC	Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
L01XX43	Vismodegib							X	X	X	X
L02BB	Antiandrògens										
L02BB04	Enzalutamida						X	X	X	X	X
L02BX	Tractament endocri, antagonistes d'hormones i agents relacionats										
L02BX03	Abiraterona			X	X	X	X	X	X	X	X

Taula 7. Principis actius oncològics MHDA facturables.

4.4.3.4 Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn població assaig clínic

4.4.3.4.1 Mostra assaigs clínics

Per a l'anàlisi descriptiva de la mostra d'assaigs clínics oncològics amb pacients en tractament per a tumors malignes sòlids durant el període d'estudi 2010-2019 s'utilitzen les dades registrades al programa Fundanet®, mòdul CTMS per part de l'Oficina d'Assaigs Clínics del VHIO. L'extracció del conjunt de dades d'aquest programa s'ha importat a un fitxer d'Excel® per a obtenir les següents dades analitzades per a cada any:

- Número d'assaigs clínics amb pacients en reclutament actiu
- Número d'assaigs clínics amb pacients en reclutament actiu, per fases
- Número d'assaigs clínics amb pacients en reclutament actiu, per fases, segons tipus específic/no-específic de tumor
- Número de pacients reclutats, per fases
- Número de pacients en tractament actiu, per fases

4.4.3.4.2 Mostra població assaig clínic

Per a cada any del període 2010-2019 s'analitzen tots els tractaments en la població estudiada dels tots els tractaments específics antineoplàstics IV i OR. Cal diferenciar aquestes dades de número de pacients en tractament actiu (que reben algun tipus de tractament en algun moment del període analitzat), del número de pacients reclutats (o noves inclusions) en cadascun dels períodes estudiats.

Les dades de prescripció i preparació dels tractaments antineoplàstics IV s'analitzen de forma agrupada per:

Tractaments antineoplàstics IV

- Localització Tumoral
- Tipus de Tractament

- Principi actiu
- Classe farmacològica

Tractaments antineoplàstics OR*

- Principi actiu
- Classe farmacològica

*la base de dades de prescripció i dispensació de tractaments orals d'assaig clínic no disposa de localització tumoral ni tipus de tractament; en el procés d'enriquiment de dades descrit a l'apartat 4.4.2 no s'ha pogut assignar aquesta informació per tractar-se d'una base anonimitzada on l'identificador de pacient és propi d'assaig i no el número d'història clínica SAP assistencial

Els paràmetres analitzats són:

- Número de pacients
- Despesa

4.5 Anàlisi estadística

Estudi descriptiu dels paràmetres estudiats. En l'anàlisi de les variables quantitatives s'han utilitzat mesures de posició (tendència central) i mesures de dispersió: els valors quantitius calculats com mitjanes (ex cost mitjà) s'expressen com mitjana \pm desviació estàndard (DE) o com mediana i rang interquartílic (RIQ) segons si s'ajusten o no a una distribució normal, respectivament. Per a l'estudi de les variables qualitatives s'ha expressat el número absolut de casos i s'han representat mitjançant taules de freqüència relativa. Per a la representació gràfica d'aquestes variables s'han utilitzat diagrames de barres i mapes de calor. Un mapa de calor mostra la magnitud de la variable usant dues dimensions, una representada per la mida del gràfic i l'altra per la intensitat del color.

L'anàlisi estadística s'ha realitzat amb el programa Tableau Desktop v.2020.2.

4.6 Avaluació econòmica

4.6.1 Costos tractaments oncològics

El cost s'ha aplicat tenint en compte les consideracions metodològiques descrites a l'apartat 4.4.2 per a cada any del període d'estudi.

Per a aquest càlcul de cost s'ha utilitzat el preu real (per a cada any) de les especialitats farmacèutiques segons les compres realitzades a l'HUVH en base al procediment de compra establert a les institucions sanitàries públiques i aplicant les deduccions especials i els abonaments corresponents als acords de finançament previstos per la legislació espanyola i acordats pel Ministeri de Sanitat^{227,35,36,228} i per l'administració sanitària autonòmica²²⁹.

En el càlcul del preu de les especialitats farmacèutiques el programa Silicon® té en compte els descomptes atribuïts per alguns tipus de deduccions especials recollides pels diferents tipus d'acords basats en resultats financers o basats en resultats clínics, sempre que s'hagin realitzat els abonaments reflectint-se de forma directa en el preu de cost de les especialitats farmacèutiques durant l'acte de compra. No s'han tingut en compte els descomptes realitzats en forma d'abonament comptable que no s'han reflectit en el sistema hospitalari en el preu de cost de l'especialitat corresponent.

Per al càlcul del cost només s'ha tingut en consideració el cost directe d'adquisició de les especialitats farmacèutiques comercialitzades segons la base de dades de l'AEMPS²²³, no s'han considerat altres costos directes sanitaris. El punt de vista de l'anàlisi econòmica és el del sistema sanitari hospitalari no s'han inclòs costos no sanitaris indirectes ni costos intangibles.

S'ha tingut en compte el cost de cada dosi individualitzada prescrita atenent a l'aprofitament de vials que realitza la unitat centralitzada de preparació de l'HUVH optimitzant el rendiment de les fraccions de vials d'acord als procediments de la unitat segons les dades d'estabilitat disponibles.

4.6.2 Despesa tractaments pacients

4.6.2.1 Cost mitjà tractament per pacient i any

S'ha calculat el cost mitjà anual per pacient dels tractaments antineoplàstics en l'entorn assistencial per a cada any natural del període estudiat, analitzant la despesa total per al període anual i dividint pel número de pacients tractats en aquest període anual.

En l'entorn d'assaig clínic s'ha estimat el cost mitjà anual evitat per pacient dels tractaments antineoplàstics per a cada any natural del període estudiat, tenint només en compte el cost d'aquelles especialitats farmacèutiques aportades pel promotor de l'assaig i comercialitzades en el moment de la prescripció del fàrmac. Els fàrmacs investigacionals aportats pel promotor de l'assaig i no comercialitzats en el moment de la prescripció (cost=0) no s'han considerat per al càlcul del cost.

4.6.2.2 Cost mitjà tractament complet per pacient

S'ha calculat el cost mitjà del tractament complet per pacient al llarg de tot el seu tractament oncològic durant el període estudiat. S'han tingut en compte les següents consideracions:

- S'ha calculat el número de pacients diferents identificant cada pacient al llarg de tot el seu tractament oncològic durant el període estudiat, des del seu inici fins al seu final
- La identificació de tractament per a cada pacient s'ha fet tenint en compte com identificador el número d'història clínica de SAP assistencial per a cada pacient
- S'ha considerat que formava part del tractament del mateix pacient qualsevol esquema o seqüència d'esquemes amb fàrmacs oncològics, IV o OR, utilitzats en el mateix pacient sempre i quan es tracti de la mateixa localització tumoral (una nova localització tumoral es considera un pacient diferent)
- S'han desestimat aquells pacients que al final de tot el període d'estudi (any 2019) no havien finalitzat el seu tractament per disposar d'alguna administració en els darrers tres mesos de l'any 2019
- S'ha analitzat la despesa total per al període 2010-2019 i s'ha dividit pel número de pacients diferents tractats en aquest període

4.6.3 Despesa evitada en assaigs clínics

S'han realitzat dos tipus d'avaluacions econòmiques en la població tractada en entorn assaig clínic: l'aportació econòmica realitzada pels promotors, i l'estimació de la despesa potencial evitada al centre investigador HUVH.

4.6.3.1 Estimació aportació econòmica per promotor

S'ha considerat el cost de totes les especialitats farmacèutiques aportades pels promotors dels assaigs clínics sempre i quan estiguessin comercialitzades en el moment de la prescripció (metodologia descrita als apartats 4.4.2, 4.6.1 i 4.6.2.1). En el cas dels assaigs amb assignació aleatòria doble-cec, on el Servei de Farmàcia preparador (IV) o dispensador (OR) de la dosi desconeix la identificació del fàrmac abans de l'apertura del codi d'assignació, s'han calculat els costos de les dosis aplicant la *ratio* d'assignació als "n" braços d'aleatorització del protocol.

Considerant el cost real de compra per a l'HUVH, s'estima que les quantitats resultants del càlcul són quantitats econòmiques aportades en concepte de tractament farmacològic pels promotors per a la realització de l'assaig i que en cas de no disposar-se de promotor hauria d'haver aportat el centre investigador.

4.6.3.2 Estimació despesa potencial evitada

Per als pacients tractats en entorn assaig clínics s'ha calculat la potencial despesa que aquests pacients haurien suposat per a l'HUVH si s'haguessin tractat en entorn assistencial per a la seva patologia oncològica. La metodologia per a aquesta estimació és:

- Despesa potencial evitada en la totalitat de la població d'assaig clínic
 - Càlcul del cost mitjà per pacient i any en entorn assistencial
 - Càlcul del número de pacients tractats en entorn assaig clínic
 - Estimació cost del tractament anual d'aquest número de pacients aplicant el cost mitjà del pacient assistencial
- Despesa potencial evitada per Localització Tumoral:
 - L'estimació de despesa potencial evitada per a cada localització tumoral només s'ha realitzat per als pacients tractats amb antineoplàstics IV d'assaig clínic
 - Per als pacients tractats amb antineoplàstics OR d'assaig clínic no es disposa de la localització tumoral; en el procés d'enriquiment de dades descrit a l'apartat 4.4.2 no s'ha pogut assignar aquesta informació per tractar-se d'una base anonimitzada on l'identificador de pacient és propi d'assaig i no el número d'història clínica SAP assistencial

5 Resultats

5.1 Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn assistencial

5.1.1 Tractament antineoplàstic

La població que durant el període d'estudi 2010-2019 ha rebut tractament antineoplàstic específic, IV i/o OR, no inclòs en assaig clínic, ha estat de 13.209 pacients diferents.

La despesa global d'aquests tractaments ha estat de 120.396.097 €. Representa el 8,92% de la despesa global farmacèutica de l'HUVH, i el 10,57% de la despesa en MHDA. El pes dels antineoplàstics en la despesa farmacèutica del centre ha anat augmentant progressivament al llarg del període, significat un 15,69% (respecte la MHDA) l'any 2019 (taula 8).

Període 2020-2019						
Any	Hospitalització	MHDA	Total fàrmacs	Antineoplàstics Servei Oncologia	% respecte total	% respecte MHDA
2010	21.763.858 €	97.474.270 €	119.238.129 €	9.144.426 €	7,67%	9,38%
2011	18.147.037 €	95.550.281 €	113.697.318 €	7.736.424 €	6,80%	8,10%
2012	15.847.622 €	95.933.873 €	111.781.495 €	7.548.927 €	6,75%	7,87%
2013	15.602.975 €	96.196.464 €	111.799.439 €	6.873.817 €	6,15%	7,15%
2014	16.918.317 €	101.346.166 €	118.264.483 €	9.073.832 €	7,67%	8,95%
2015	20.280.225 €	132.033.927 €	152.314.152 €	11.943.892 €	7,84%	9,05%
2016	21.781.823 €	131.303.912 €	153.085.735 €	14.351.319 €	9,37%	10,93%
2017	22.263.436 €	125.493.008 €	147.756.444 €	14.465.977 €	9,79%	11,53%
2018	27.886.002 €	128.115.605 €	156.001.607 €	17.976.077 €	11,52%	14,03%
2019	30.346.269 €	135.619.362 €	165.965.631 €	21.281.403 €	12,82%	15,69%
Total	210.837.564 €	1.139.066.868 €	1.349.904.433 €	120.396.097 €	8,92%	10,57%

Taula 8. Despesa farmacèutica HUVH, període 2010-2019.

PER CLASSE FARMACOLÒGICA

Analitzant aquesta despesa per classe farmacològica, s'observa un pes important de la teràpia dirigida, que amb un 21,3% de la totalitat dels pacients suposa un 75,22% de la totalitat del cost, front al 76,37% de pacients tractats amb citotòxics convencionals que impliquen només un 17,25% del cost total (taula 9).

Període 2010-2019				
Classe	Despesa		Pacients	
altres	1.293 €	0%	6	0,04%
citotòxic	20.772.135 €	17,25%	12.049	76,37%
immunoteràpia	7.401.885 €	6,15%	302	1,91%
radiofàrmac	1.657.027 €	1,38%	60	0,38%
teràpia dirigida	90.563.757 €	75,22%	3.360	21,3%
Total	120.396.097 €			

Taula 9. Despesa (€) i número de pacients per classe, entorn assistencial, període 2010-2019.

A les taules 10 i 11 i les figures 27 i 28 es detalla la mateixa anàlisi per a cada un dels anys del període estudiat. L'increment anual és variable, des d'un -15,40% fins un 32,01%. Destaca el pes específic molt important que sempre ha presentat la teràpia dirigida, amb un 69% del cost l'any 2010 i un 77% l'any 2019. La immunoteràpia és la classe farmacològica que ha experimentat un increment molt notable d'ús, iniciant-se l'any 2012, i començant a ser significatiu l'any 2014 (5% de la despesa) fins un 12% l'any 2019. Els citotòxics a la inversa passen de significar un 31% (2010) a un 9% de la despesa (2019).

Classe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
altres								136 €	530 €	626 €
citotòxic	2.849.013 €	1.948.767 €	1.856.463 €	1.768.568 €	1.867.964 €	2.144.778 €	2.246.494 €	1.988.765 €	2.116.242 €	1.985.083 €
immunoteràpia	- €	- €	4.423 €	10.155 €	450.580 €	685.798 €	563.732 €	1.311.003 €	1.798.999 €	2.577.195 €
radiofàrmac							394.908 €	399.352 €	462.037 €	400.730 €
teràpia dirigida	6.295.413 €	5.787.658 €	5.688.042 €	5.095.094 €	6.755.288 €	9.113.317 €	11.146.186 €	10.766.721 €	13.598.269 €	16.317.770 €
Total general	9.144.426 €	7.736.424 €	7.548.927 €	6.873.817 €	9.073.832 €	11.943.892 €	14.351.319 €	14.465.977 €	17.976.077 €	21.281.403 €
Variació respecte any anterior		-15,40%	-2,44%	-8,95%	32,01%	31,63%	20,17%	0,80%	24,26%	18,40%

Taula 10. Despesa (€) per classe i any, entorn assistencial.

Classe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
altres								3	5	4
citotòxic	1720	1647	1771	1811	1804	1911	2020	1969	2045	2141
immunoteràpia	1	5	5	5	13	47	49	65	96	124
radiofàrmac							20	17	17	19
teràpia dirigida	487	377	386	385	477	594	695	718	889	1038
Total general	1941	1837	1964	2008	2067	2244	2391	2376	2543	2772

Taula 11. Número de pacients per classe i any, entorn assistencial.

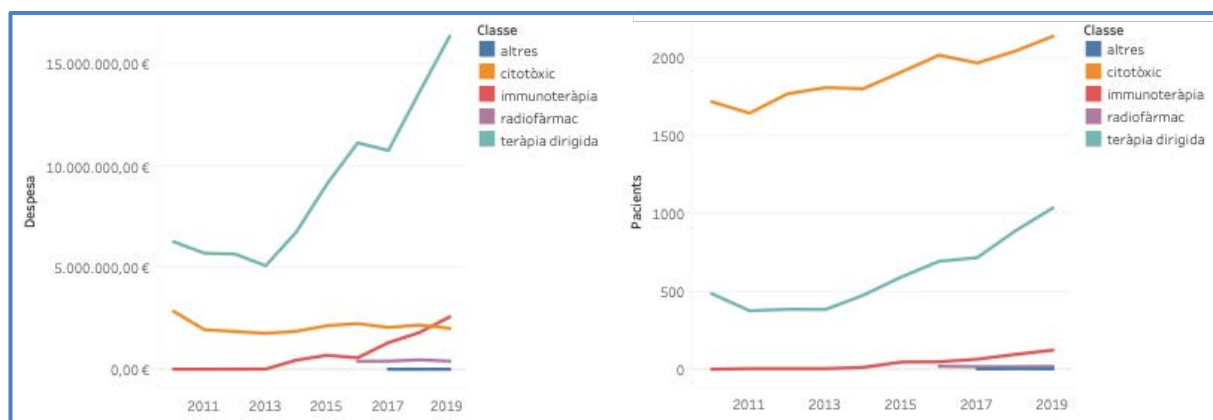


Figura 27. Evolució despesa (€) i número de pacients per classe, entorn assistencial.

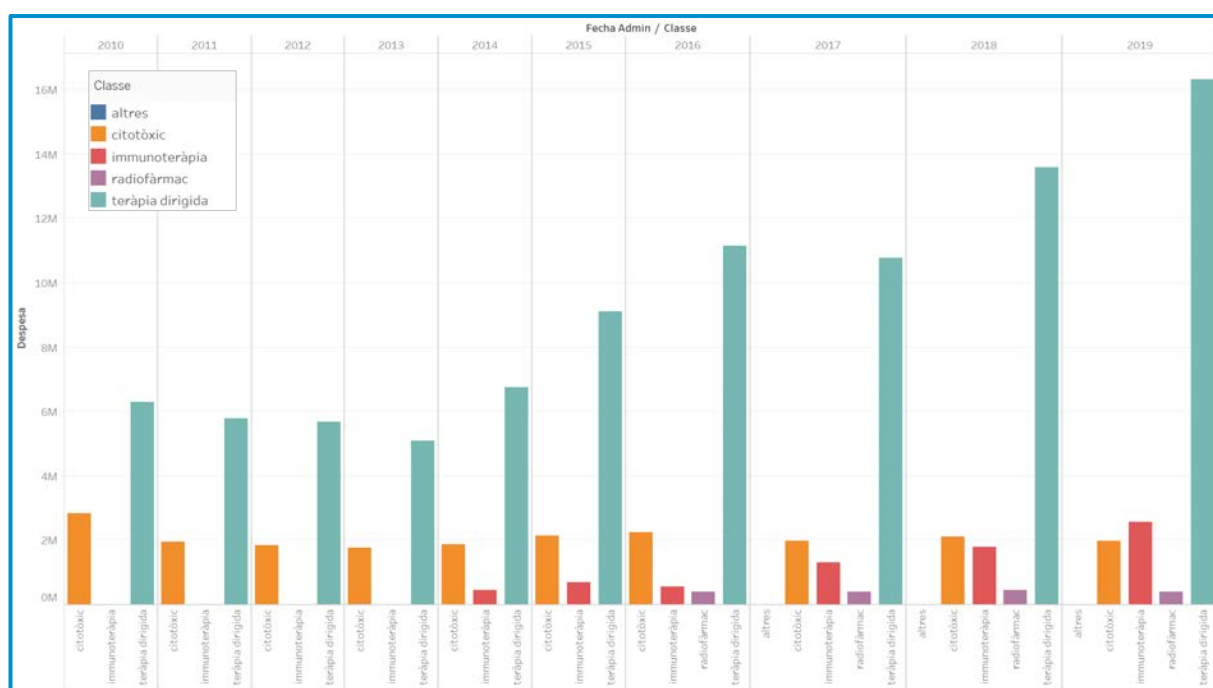


Figura 28. Despesa (€) per classe i any, entorn assistencial.

L'anàlisi de l'ús de fàrmacs dins de cada classe ens mostra que la immunoteràpia era molt poc utilitzada com estratègia terapèutica i clàssicament representada per l'ús d'interferó alfa en el tractament adjuvant del melanoma. La introducció dels inhibidors dels punts de control immunitari es va iniciar l'any 2014 amb l'anti-CTLA-4 ipilimumab, que ha estat complementat a partir de l'any 2016 pels inhibidors anti-PD-1 nivolumab i pembrolizumab i anti-PD-L1 atezolizumab. La contribució relativa a la despesa dels diferents fàrmacs dins de la classe l'any 2019 ha estat: nivolumab 53%, pembrolizumab 30%, atezolizumab 11%, ipilimumab 7%, i interferó alfa, cemiplimab, durvalumab i avelumab 0% (figura 29).

La teràpia dirigida és la classe que ha experimentat més incorporacions de novetats terapèutiques, amb l'ús de pocs principis actius l'any 2010 (fonamentalment trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, imatinib i erlotinib) per passar a disposar de 56 principis actius l'any 2019. Destaca l'ús de teràpies anti-HER2, anti-EGFR, antiangiogènics, inhibidors de diferents tirosina cinases, inhibidors de mTOR, nous agents hormonals, i més recentment els inhibidors de ciclines (figura 30).

El grup de citotòxics si bé proporcionalment ha baixat la seva representativitat en el total de la despesa, no ha variat significativament en xifres absoluta de despesa al llarg dels anys. En molts dels casos la incorporació de noves teràpies es fa no substituint sinó afegint-se al fàrmac o règim de fàrmacs quimioteràpics que eren considerats estàndards en aquella indicació. Destaca la disminució de despesa d'alguns fàrmacs que en absència de teràpies dirigides eren considerats costosos, amb la finalització del període d'exclusivitat atorgat per la patent i aparició de genèric (ex docetaxel a partir de l'any 2011 o capecitabina a partir de l'any 2014). En els darrers anys, on la despesa està absolutament dominada per les noves teràpies, resulta una excepció identificar encara alguns fàrmacs citotòxics entre els més representatius en la despesa total, com seria el cas de pemetrexed (2,74% de la despesa total de l'any 2019), trabectedina (0,91%), paclitaxel-albúmina (0,71%), cabazitaxel (0,55%) i eribulina (0,51%) (figura 31).

Els radiofàrmacs s'han incorporat a l'arsenal terapèutic a partir de l'any 2016 per als tumors neuroendocrins i de pròstata, representant l'any 2019 un 1,87% de la despesa (figura 32).



Figura 29. Despesa (€) classe immunoteràpia per any, entorn assistencial.

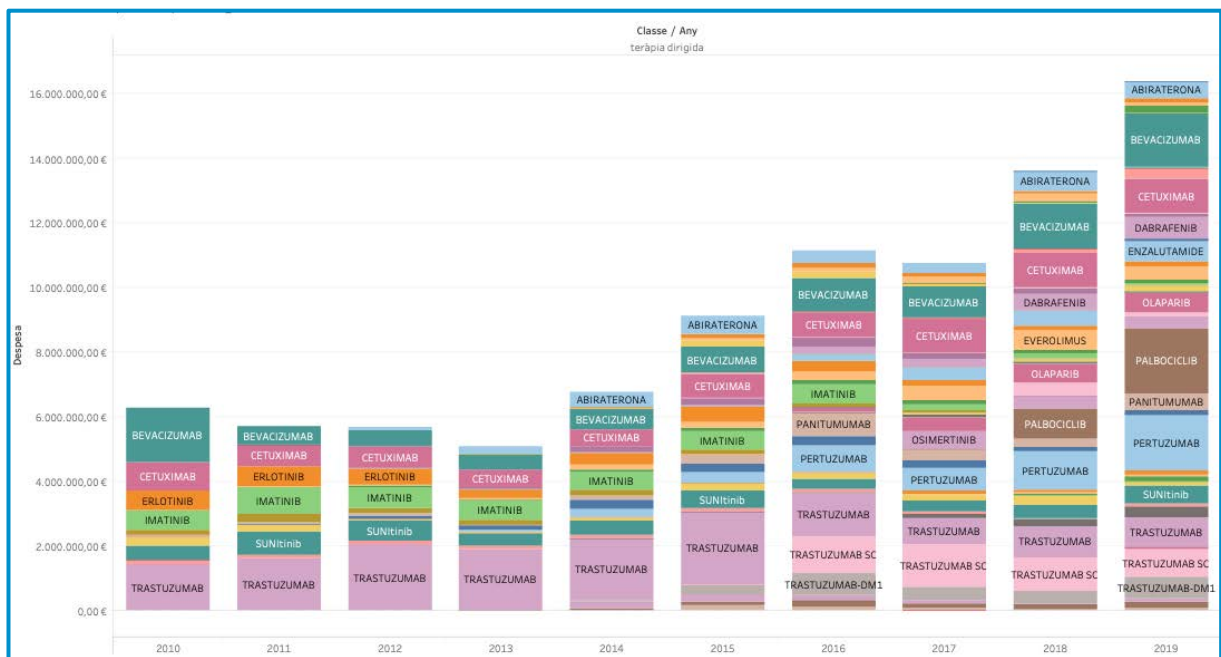


Figura 30. Despesa (€) classe teràpia dirigida per any, entorn assistencial.

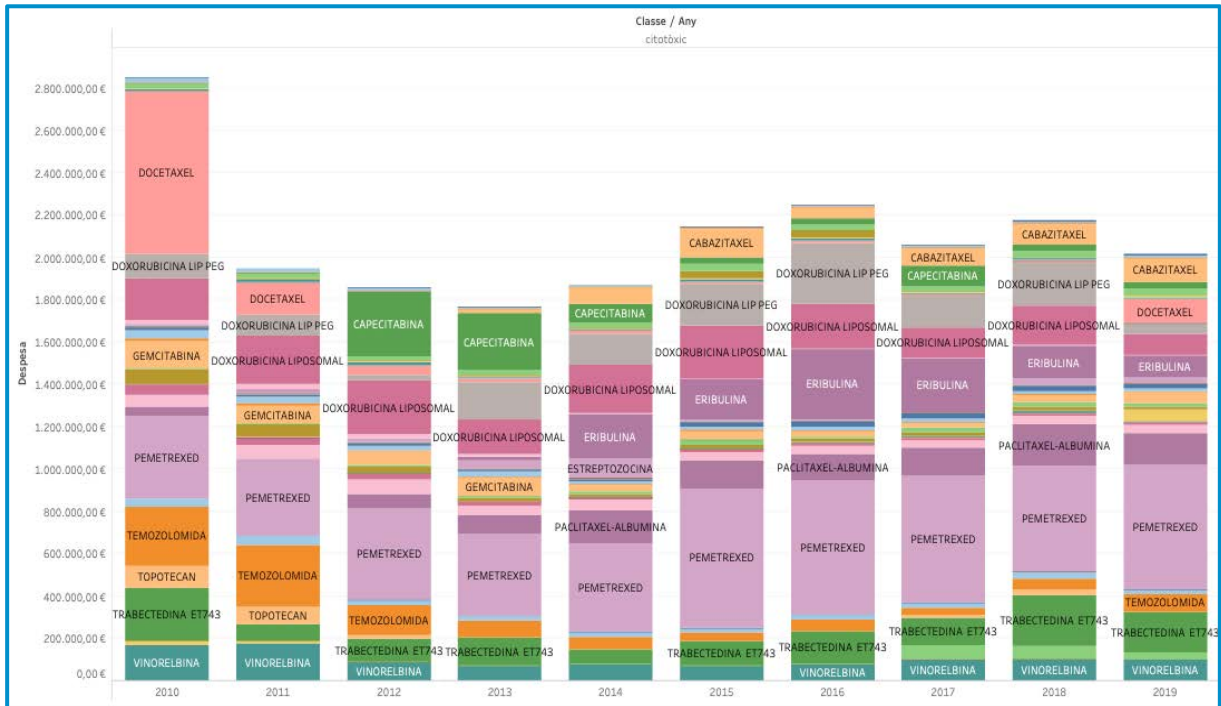


Figura 31. Despesa (€) classe citotòxic per any, entorn assistencial.

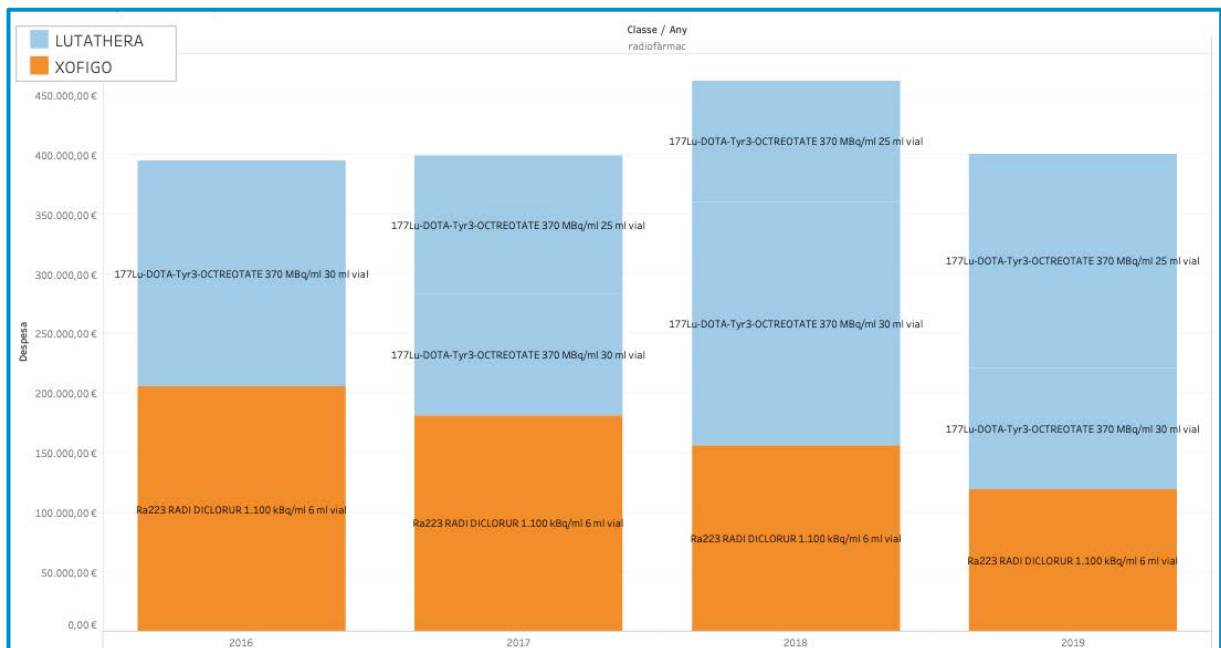


Figura 32. Despesa (€) classe radiofàrmac per any, entorn assistencial.

PER PRINCIPI ACTIU

La taula 12 mostra la despesa al llarg del període per a cada principi actiu.

En l'entorn assistencial s'han utilitzat 112 principis actius diferents, per classe farmacològica són 46 citotòxics (41,07% dels principis actius, 17,25% de la despesa), 56 de teràpia dirigida (50% dels principis actius, 75,22% de la despesa), 8 d'immunoteràpia (7,14% dels principis actius, 6,15% de la despesa) i 2 de radiofàrmacs (1,79% dels principis actius, 1,38% de la despesa).

L'any 2019 només 8 principis actius (el 7,14% del total) signifiquen el 50% de la despesa, per ordre decreixent: palbociclib (9,45%), trastuzumab (8,56%), pertuzumab (7,94%), bevacizumab (7,79%), nivolumab (6,33%), cetuximab (4,85%), pembrolizumab (3,57%) i trastuzumab emtansina (3,21%).

Dels 34 principis actius que l'any 2019 representen el 90% de la despesa, el 76,5% són principis actius teràpies dirigides (72,36% de la despesa). Només hi ha tres citotòxics, el pemetrexed (2,74%), la trabectedina (0,91%) i el paclitaxel-albúmina (0,71%), quasi tots els inhibidors de punts de bloqueig immunitari amb el nivolumab (6,33%), pembrolizumab (3,57%), atezolizumab (1,36%) i ipilimumab (0,79%) i un radiofàrmac luteci (¹⁷⁷Lu) oxodotreotida (1,32%).

En evolutiu els fàrmacs emergents i/o que han experimentat una major variació incremental en despesa des dels inicis del seu ús han estat palbociclib, pertuzumab, nivolumab, pembrolizumab i trastuzumab emtansina. Els que han variat despesa en forma decremental són entre les noves teràpies ipilimumab, erlotinib, imatinib, sorafenib i olaratumab, i entre els citotòxics docetaxel, temozolomida, oxaliplatí, irinotecan, topotecan, fotemustina, doxorubicina i epirubicina.

Hi ha hagut 9 principis actius amb utilització emergent durant el 2019 però sense implicació en despesa per tractar-se de programes d'accés com a usos especials per no disposar encara de preu negociat al nostre país (alpelisib, avapritinib, brigatinib, cemiplimab, lorlatinib, masitinib, neratinib, rucaparib i talazoparib).

En tot el període d'estudi només s'ha comercialitzat un antineoplàstic biosimilar, el trastuzumab²³⁰. A la taula 13 i la figura 33 es mostra el patró d'utilització de les diferents formes de trastuzumab. La seva utilització ha estat fonamentalment a la localització tumoral mama (95,29% de la despesa de totes les formes de trastuzumab), amb pocs usos especials per a altres patologies en casos avaluats individualment de sobre expressió de HER2. La formulació subcutània va començar a representar despesa l'any 2016, i només s'ha utilitzat a la localització tumoral mama. El trastuzumab biosimilar s'ha començat a utilitzar l'any 2019. L'any 2019 el patró de despesa dels diferents trastuzumab en la despesa global en trastuzumab per al tractament del càncer de mama ha estat: trastuzumab original 96,1% (IV

el 50,01% i SC el 46,09%) per a un 79% dels 188 pacients tractats i trastuzumab biosimilar IV 3,90% per al 21% dels pacients tractats.

Resultats

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PALBOCICLIB							- €	- €	919.166 €	2.020.361 €
TRASTUZUMAB	1.434.704 €	1.601.506 €	2.044.395 €	1.874.171 €	1.917.997 €	2.271.900 €	2.436.444 €	2.127.679 €	1.972.386 €	1.830.909 €
PERTUZUMAB				32.925 €	273.281 €	323.231 €	832.319 €	707.468 €	1.211.167 €	1.696.546 €
BEVACIZUMAB	1.690.995 €	584.211 €	491.192 €	490.827 €	651.137 €	825.308 €	1.042.487 €	962.766 €	1.398.494 €	1.665.917 €
NIVOLUMAB						- €	225.556 €	749.262 €	984.779 €	1.353.132 €
CETUXIMAB	862.905 €	668.708 €	671.912 €	543.353 €	521.992 €	716.767 €	764.049 €	1.058.344 €	1.076.506 €	1.037.699 €
PEMBROLIZUMAB						- €	175.503 €	386.566 €	438.448 €	764.055 €
TRASTUZUMAB-DM1				- €	49.408 €	305.346 €	713.887 €	432.871 €	393.072 €	686.316 €
DABRAFENIB					13.997 €	10.407 €	185.597 €	220.879 €	500.892 €	685.548 €
OLAPARIB						- €	137.769 €	439.172 €	609.353 €	627.487 €
ENZALUTAMIDA			- €	- €		34.095 €	253.810 €	423.741 €	476.438 €	618.405 €
PEMETREXED	389.913 €	364.703 €	426.757 €	387.717 €	420.029 €	654.729 €	631.572 €	595.601 €	497.812 €	586.054 €
SUNITINIB	424.228 €	730.087 €	618.961 €	386.242 €	422.574 €	556.183 €	315.306 €	347.448 €	391.653 €	544.455 €
ABIRATERONA			91.527 €	254.905 €	461.164 €	569.748 €	384.394 €	318.928 €	606.733 €	524.219 €
PANITUMUMAB	77.041 €	52.932 €	52.821 €	14.389 €	117.471 €	307.632 €	720.710 €	363.880 €	253.536 €	507.592 €
EVEROLIMUS	- €	41.853 €	19.773 €	59.158 €	139.421 €	172.442 €	273.211 €	434.339 €	618.939 €	420.570 €
OSIMERTINIB							28.704 €	525.611 €	390.014 €	362.430 €
TRAMETINIB					- €	- €	35.733 €	111.963 €	237.069 €	329.618 €
CABOZANTINIB						53.002 €	22.996 €	23.460 €	123.553 €	329.615 €
ATEZOLIZUMAB									23.119 €	291.302 €
LUTECI (¹⁷⁷ Lu) OXODOTREOTIDA							189.280 €	218.400 €	305.760 €	281.466 €
ALECTINIB								- €	67.258 €	200.249 €
TRABECTEDINA	249.722 €	74.799 €	110.759 €	131.924 €	68.565 €	115.062 €	154.425 €	126.593 €	238.343 €	195.448 €
LENVATINIB						6.708 €		62.416 €	87.367 €	190.330 €
VEMURAFENIB					59.232 €	105.946 €	223.059 €	123.616 €	151.302 €	174.392 €
RIBOCICLIB									56.106 €	172.439 €
IPILIMUMAB	- €	- €			441.313 €	682.403 €	162.673 €	175.175 €	345.633 €	168.706 €
PAZOPANIB		5.500 €	128.428 €	163.126 €	284.491 €	257.548 €	284.120 €	233.085 €	123.858 €	168.325 €
ERLOTINIB	600.833 €	608.698 €	516.585 €	296.391 €	387.043 €	462.514 €	322.127 €	186.142 €	153.086 €	158.744 €
PACLITAXEL-ALBUMINA	43.323 €		71.346 €	88.978 €	151.965 €	136.562 €	125.958 €	131.935 €	201.365 €	151.803 €
RAMUCIRUMAB						- €	- €	88.309 €	68.949 €	137.743 €
OLARATUMAB									419.196 €	127.797 €
AFATINIB					1.322 €	123.162 €	148.118 €	104.504 €	79.252 €	126.787 €

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
SORAFENIB	261.410 €	207.774 €	50.936 €	51.207 €	108.218 €	217.118 €	168.693 €	187.718 €	293.551 €	123.706 €
DICLORUR DE RADI (²²³ Ra)							205.628 €	180.952 €	156.277 €	119.264 €
CABAZITAXEL			- €	23.310 €	78.296 €	142.266 €	53.965 €	88.736 €	100.549 €	118.336 €
DOCETAXEL	771.197 €	153.469 €	49.814 €	19.047 €	16.003 €	13.437 €	12.275 €	6.011 €	5.974 €	113.965 €
AFLIBERCEPT					26.995 €	80.568 €	113.694 €	202.616 €	237.591 €	113.447 €
GEFITINIB			70.110 €	23.612 €	79.112 €	102.318 €	125.804 €	132.793 €	102.151 €	109.689 €
ERIBULINA		8.459 €		16.400 €	211.598 €	191.592 €	333.879 €	258.519 €	158.398 €	108.200 €
TEMSIROLIMUS	133.652 €	119.692 €	104.209 €	120.985 €	120.601 €	81.752 €	105.540 €	76.851 €	42.719 €	106.961 €
CRIZOTINIB				34.840 €	175.024 €	238.296 €	309.504 €	201.767 €	165.150 €	101.120 €
VINORELBINA	167.774 €	175.501 €	88.647 €	73.218 €	80.078 €	73.397 €	81.518 €	100.678 €	104.023 €	100.869 €
VISMODEGIB						153.920 €	106.322 €	98.811 €	30.073 €	98.809 €
VANDETANIB				19.219 €	198.977 €	238.096 €	143.290 €	85.281 €	41.299 €	96.537 €
DOXORUBICINA LIPOSOMAL	197.867 €	227.348 €	257.322 €	163.971 €	229.461 €	248.644 €	209.064 €	138.957 €	186.664 €	96.117 €
TEMOZOLOMIDA	277.075 €	292.043 €	141.252 €	78.368 €	55.410 €	37.612 €	49.642 €	37.115 €	52.427 €	77.635 €
ENCORAFENIB										66.561 €
IRINOTECAN PEGILAT LIPOSOM							- €	- €	- €	57.646 €
GEMCITABINA	131.674 €	81.839 €	65.187 €	85.445 €	28.162 €	35.163 €	29.715 €	25.525 €	37.209 €	51.467 €
DOXORUBICINA LIP PEG	115.276 €	99.505 €	21.998 €	176.238 €	144.981 €	194.925 €	290.588 €	153.496 €	210.038 €	51.065 €
BINIMETINIB										42.048 €
REGORAFENIB			- €	- €	- €	23.475 €	29.761 €	28.523 €	52.509 €	41.489 €
PACLITAXEL	54.303 €	63.658 €	69.636 €	44.144 €	50.950 €	36.287 €	39.188 €	34.176 €	38.031 €	38.663 €
IMATINIB	623.656 €	822.882 €	643.884 €	574.734 €	545.662 €	584.900 €	595.213 €	178.921 €	154.566 €	35.017 €
CARBOPLATI	21.639 €	23.125 €	20.186 €	19.243 €	19.077 €	32.240 €	27.959 €	24.694 €	30.711 €	33.867 €
COBIMETINIB						- €	- €	12.323 €	31.055 €	32.534 €
LAPATINIB	151.388 €	269.233 €	164.176 €	153.724 €	185.879 €	127.759 €	90.799 €	76.471 €	14.361 €	32.299 €
TRIFLURIDINA-TIPIRACIL						- €	- €	68.410 €	59.001 €	30.155 €
CAPECITABINA	2.394 €	2.974 €	306.712 €	271.062 €	92.823 €	31.355 €	29.762 €	95.766 €	29.065 €	28.276 €
ESTREPTOZOCINA	8.948 €	8.377 €	19.467 €	36.110 €	91.627 €	7.587 €	2.929 €		29.076 €	26.372 €
RALTITREXED	40.988 €	43.950 €	26.833 €	19.937 €	25.091 €	22.709 €	24.483 €	22.249 €	29.266 €	23.752 €
FLUOROURACIL	18.361 €	14.384 €	10.181 €	11.045 €	10.635 €	20.858 €	23.535 €	26.306 €	24.901 €	23.435 €
IFOSFAMIDA	4.202 €	3.084 €	8.850 €	8.958 €	12.340 €	25.459 €	5.553 €	20.083 €	21.579 €	15.368 €
IRINOTECAN	67.783 €	61.063 €	30.206 €	15.951 €	13.542 €	17.611 €	15.363 €	16.530 €	18.240 €	14.932 €
AXITINIB				- €	12.588 €	161.376 €	195.675 €	107.726 €	8.224 €	13.413 €

Resultats

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
FOLINAT CALCIC	36.996 €	29.217 €	20.731 €	26.621 €	13.383 €	15.196 €	18.717 €	14.461 €	12.908 €	12.673 €
OXALIPLATI	53.326 €	35.877 €	28.083 €	19.585 €	10.347 €	11.461 €	12.877 €	13.054 €	11.202 €	11.910 €
NIRAPARIB								- €	- €	9.491 €
ACTINOMICINA-D	1.976 €		916 €	2.068 €		1.641 €	3.528 €	2.030 €	8.072 €	8.702 €
CISPLATI	9.887 €	12.986 €	9.559 €	7.860 €	7.810 €	10.094 €	8.899 €	7.048 €	8.065 €	8.133 €
ABEMACICLIB									- €	7.891 €
CICLOFOSFAMIDA	2.971 €	3.467 €	4.033 €	3.220 €	3.400 €	3.498 €	3.516 €	3.051 €	2.700 €	7.617 €
DOXORUBICINA	22.279 €	21.034 €	16.076 €	7.002 €	7.643 €	2.072 €	2.571 €	7.133 €	6.582 €	6.322 €
CERITINIB							- €	- €		5.051 €
ETOPOSID	5.245 €	4.849 €	5.018 €	4.861 €	6.010 €	6.382 €	5.800 €	3.547 €	3.976 €	3.905 €
NINTEDANIB							27.252 €	79.613 €	38.414 €	3.777 €
LOMUSTINA			42 €		1.869 €	5.826 €	6.176 €	10.731 €	10.658 €	2.641 €
FOTEMUSTINA	10.992 €	13.841 €	3.990 €	4.047 €	4.209 €	8.220 €	2.689 €	3.037 €	1.509 €	2.470 €
TOPOTECAN	103.962 €	83.182 €	16.234 €	1.322 €	1.513 €	480 €	373 €	11.817 €	28.014 €	1.660 €
DACARBAZINA	503 €	1.499 €	782 €	1.128 €	758 €	284 €	187 €	231 €	1.009 €	1.280 €
MITOMICINA	239 €	574 €	768 €	532 €	665 €	641 €	624 €	415 €	864 €	928 €
PROCARBAZINA			- €		- €	1.089 €	1.820 €	3.606 €	3.244 €	853 €
EPIRUBICINA	15.102 €	24.346 €	18.633 €	13.517 €	1.743 €	2.479 €	1.664 €	1.561 €	893 €	635 €
BLEOMICINA	1.995 €	1.356 €	1.458 €	816 €	1.177 €	764 €	2.291 €	592 €	832 €	522 €
VINCRISTINA	379 €	57 €	173 €	272 €	170 €	229 €	341 €	638 €	511 €	419 €
MITOXANTRONA	235 €								187 €	201 €
METOTREXAT	185 €	1.340 €	209 €	562 €	2.379 €	947 €	22 €	30 €	1.093 €	101 €
VINBLASTINA				56 €	8 €					52 €
TALAZOPARIB									- €	- €
RUCAPARIB										- €
NERATINIB									- €	- €
MASITINIB									- €	- €
LORLATINIB									- €	- €
CEMPLIMAB										- €
BRIGATINIB							- €	- €	- €	- €
AVAPRITINIB										- €
ALPELISIB										- €
VINFLUNINA	20.223 €	15.088 €								

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TALIDOMIDA	1.346 €									
ONARTUZUMAB									- €	
NILOTINIB	10.384 €									
MERCAPTOPURINA					118 €	692 €				
LURBINECTEDINA										
INTERFERO ALFA-2B		- €	4.423 €	10.155 €	9.267 €	3.394 €				
FLUDARABINA	75 €	73 €								
DURVALUMAB								- €	- €	
DEXRAZOXANE									251 €	
DASATINIB			- €	- €	- €	- €	8.788 €			
CATUMAXOMAB		- €								
CARMUSTINA		1.704 €	4.602 €	4.032 €	4.129 €	35.284 €	33.026 €	2.813 €		
AVELUMAB									7.020 €	

Taula 12. Despesa (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.

Patró ús trastuzumab	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TRASTUZUMAB	1.434.704 €	1.601.506 €	2.044.395 €	1.874.171 €	1.917.997 €	2.271.900 €	1.326.582 €	813.613 €	940.655 €	915.571 €
TRASTUZUMAB SC						- €	1.109.862 €	1.314.066 €	1.031.731 €	843.879 €
TRASTUZUMAB biosimilar										71.459 €

Taula 13. Despesa (€) per diferents formes de trastuzumab i any, entorn assistencial.

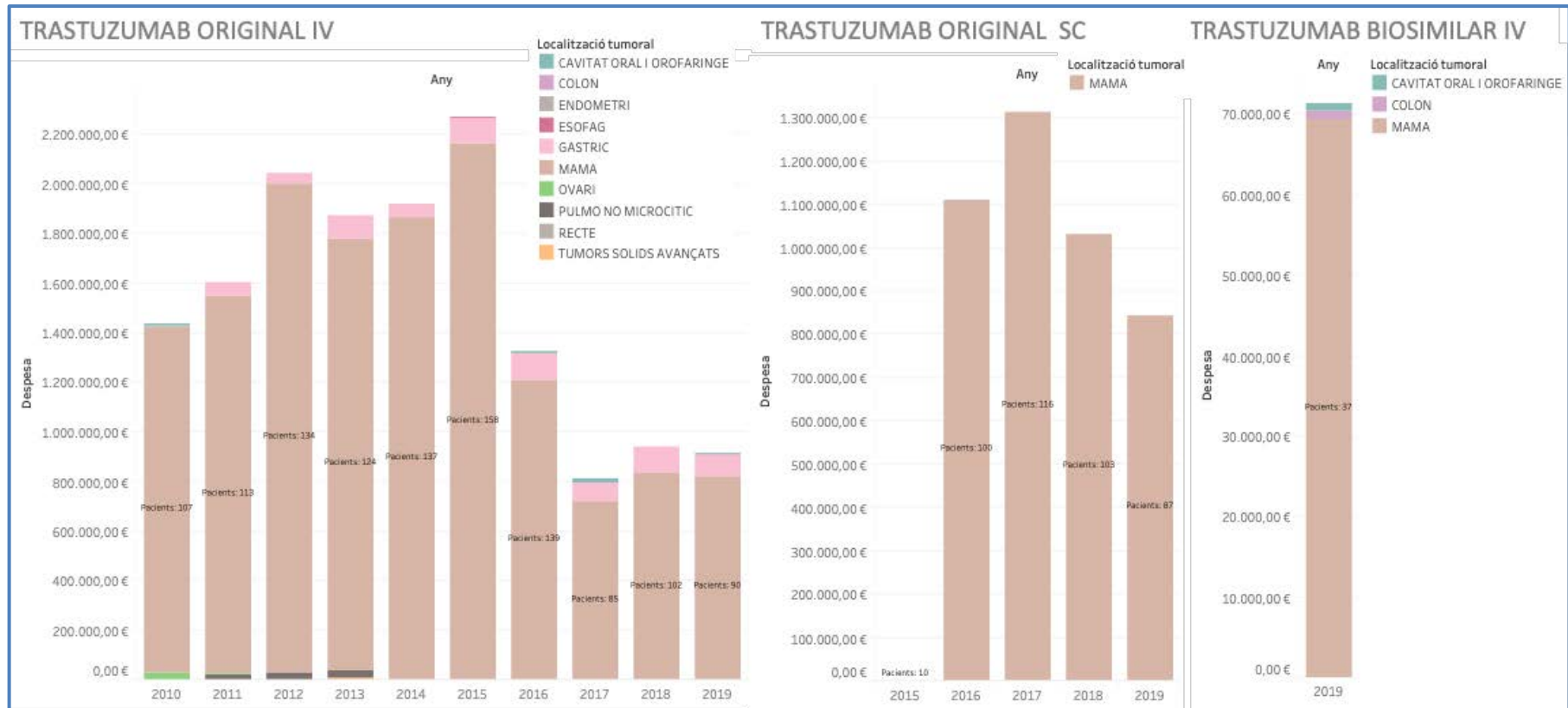


Figura 33. Patró ús diferents formes de trastuzumab, entorn assistencial.

PER LOCALITZACIÓ TUMORAL

A la taula 14 es mostra la despesa per localitzacions tumorals de cada any durant tot el període 2010-2019. Només 11 localitzacions tumorals expliquen el 90% de la despesa i el 71% dels pacients, per ordre decreixent són: mama, pulmó no microcític, melanoma, còlon, pròstata, ronyó, ovari, neuroendocrí, cavitat oral i orofaringe, sarcoma de parts toves i tiroide (taules 15 i 17). Destaca la mama per ser la patologia que representa més despesa (34,64%) però també implica el major número de pacients (26,32%) i el melanoma que amb un tractament exclusivament basat en teràpies dirigides i immunoteràpia es situa com la patologia en sentit no proporcional amb una despesa del 9,74% per a només el 2,02% dels pacients.

En l'anàlisi de l'evolució de la despesa per patologia al llarg del període, entre les patologies que han experimentat en forma relativa una major variació destaca el melanoma, que suposava un 0,23% l'any 2010 i ha suposat un 9,74% l'any 2019. Altres són els tumors neuroendocrins, que amb la incorporació dels radiofàrmacs i teràpies dirigides han passat de la dinovena posició l'any 2010 (0,27%) a la vuitena l'any 2019 (3,47%), el tumor de pròstata, que ha passat de ser un 0,82% a un 6,50%, i en sentit invers el tumor del sarcoma gastrointestinal (GIST) que ha evolucionat des de la cinquena posició amb un 6,63% l'any 2010 per la utilització de l'imatinib com una de les primeres teràpies dirigides a la dissetena posició l'any 2019 amb incorporació de teràpies costoses en altres patologies. Les patologies amb més nombre de pacients no varien excessivament la seva posició en la contribució a la despesa, amb l'excepció del còlon, que ha passat de ser la segona patologia l'any 2010 amb el 13,04% de la despesa a ser la quarta l'any 2019 amb un 8% (figura 34).

Pel que fa a la distribució general dels pacients per patologies, es mostren a les taules 16 i 17. Les 16 patologies que al llarg de tot el període 2010-2019 expliquen el 90% dels pacients són per ordre decreixent mama (n=729, 26,32% dels pacients), pulmó no microcític (n= 316, 11,41%), còlon (n=311, 11,23% i amb menys pes ovari (5,88%) recte (4,22%), pàncrees exocrí (4,19%), cavitat oral i orofaringe (4,04%), cerebral (3,86%), pròstata (3,54%), gàstric (3%), pulmó microcític (3%), vies biliars extrahepàtiques (2,24%), sarcoma de parts toves (2,13%), melanoma (2,02%) bufeta urinària (1,88%) i tumors neuroendocrins (1,84%).

Les patologies que apareixen en el 90% de la despesa però no en el 90% dels pacients són melanoma, ronyó, neuroendocrí, sarcoma de parts toves i tiroide. Contràriament, els tumors que es troben entre els de major percentatge de pacients però no suposen el major percentatge de la despesa són recte, pàncrees exocrí, cerebral i gàstric.

En general s'observa que a totes les patologies incrementa el número de pacients en tractament al llarg del període. No s'observa variació en la contribució del número de pacients que cada localització tumoral aporta al llarg dels anys. Els gràfics de la figura 35 mostren l'evolució, on s'observa que les patologies que sempre han presentat major número de pacients són mama, còlon i pulmó no microcític. Les que sí han presentat un increment notable relatiu en número de pacients han estat el melanoma (augment del 409% de pacients el 2019 en relació al 2010), vies biliars extrahepàtiques (augment del 343%), el tumor de

pròstata (augment del 292%), tumors cerebrals (augment del 215%), tumors neuroendocrins, de tiroide i de rinofaringe.

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MAMA	2.968.941 €	2.657.478 €	3.085.770 €	2.680.528 €	3.499.426 €	3.995.720 €	5.218.024 €	4.488.999 €	5.617.847 €	7.371.285 €
PULMÓ NO MICROCÍTIC	946.485 €	934.267 €	1.020.349 €	740.519 €	1.050.684 €	1.610.029 €	1.657.210 €	2.317.821 €	2.128.590 €	2.645.227 €
MELANOMA	21.016 €	14.853 €	8.916 €	14.848 €	504.657 €	852.375 €	842.296 €	1.110.430 €	1.616.509 €	2.073.118 €
CÒLON	1.189.780 €	734.506 €	772.037 €	521.907 €	522.712 €	817.529 €	1.273.610 €	1.273.598 €	1.378.816 €	1.702.648 €
PRÒSTATA	74.802 €	26.780 €	92.474 €	276.563 €	545.533 €	751.587 €	895.605 €	1.015.597 €	1.315.128 €	1.383.520 €
RONYÓ	432.113 €	580.586 €	567.035 €	488.923 €	571.175 €	671.818 €	619.628 €	704.596 €	643.921 €	999.534 €
OVARI	349.051 €	197.145 €	148.987 €	166.134 €	172.678 €	296.656 €	423.570 €	544.245 €	1.008.017 €	950.039 €
NEUROENDOCRÍ	24.782 €	10.917 €	94.047 €	102.219 €	202.538 €	282.669 €	461.547 €	530.352 €	684.125 €	739.101 €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	524.853 €	272.032 €	249.891 €	272.748 €	268.850 €	350.021 €	442.835 €	603.648 €	455.043 €	625.116 €
SARCOMA PARTS TOVES	307.176 €	120.013 €	64.280 €	126.003 €	108.093 €	157.727 €	224.932 €	235.607 €	751.144 €	461.601 €
TIROIDE	81.376 €	101.924 €	67.832 €	49.311 €	316.128 €	575.684 €	326.216 €	310.590 €	349.961 €	390.139 €
RECTE	75.870 €	43.373 €	119.647 €	159.145 €	103.611 €	151.033 €	323.753 €	207.215 €	277.552 €	307.256 €
PÀNCREES EXOCRÍ	73.812 €	45.140 €	43.502 €	66.156 €	88.923 €	118.136 €	80.205 €	111.138 €	153.189 €	286.688 €
GÀSTRIC	52.469 €	69.711 €	81.988 €	129.278 €	74.082 €	118.647 €	112.551 €	174.977 €	180.686 €	259.801 €
CEREBRAL	354.109 €	235.264 €	160.539 €	190.298 €	125.840 €	203.873 €	309.088 €	157.580 €	176.514 €	259.095 €
CÈRVIX UTERÍ	33.920 €	18.704 €	2.129 €	1.742 €	42.912 €	28.338 €	35.534 €	45.002 €	293.987 €	170.633 €
GIST	513.333 €	806.305 €	693.251 €	617.521 €	584.736 €	626.675 €	672.509 €	298.806 €	308.016 €	169.451 €
LARINGE/HIPOFARING	9.397 €	5.146 €	69 €	28.937 €	66.941 €	59.614 €	37.709 €	70.511 €	142.335 €	82.046 €
BUFETA URINÀRIA	55.682 €	36.183 €	16.229 €	13.372 €	4.810 €	7.862 €	10.168 €	1.155 €	12.538 €	68.569 €
CARCINOMA BASOCEL·LULAR						69.264 €	56.561 €	12.888 €	25.777 €	51.553 €
ALTRES TUMORS CUTANIS										34.368 €
PRIMARI DESCONEGUT	689 €	1.596 €	6.643 €	2.313 €	1.542 €	14.922 €	1.005 €	1.519 €	11.157 €	32.913 €
CARCINOMA HEPÀTIC	12.221 €	40.195 €	3.404 €	17.930 €	6.082 €		56 €	10.446 €	33.209 €	30.690 €
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	6.454 €	8.184 €	9.700 €	8.604 €	3.776 €	5.595 €	16.178 €	20.214 €	14.757 €	26.294 €

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	1.364 €	26.574 €	10.823 €	10.711 €		2.830 €	35.218 €	16.604 €	47.876 €	21.580 €
ANAL	553 €	475 €	325 €	693 €	300 €	334 €	345 €	5.042 €	27.942 €	20.268 €
ENDOMETRI	22.251 €	5.807 €	2.917 €	5.061 €	3.311 €	4.371 €	3.330 €	5.403 €	21.148 €	18.243 €
PULMÓ MICROCÍTIC	47.939 €	58.233 €	22.059 €	9.047 €	6.418 €	8.504 €	14.159 €	15.100 €	27.579 €	9.579 €
SARCOMA EWING	3.820 €	548 €	6.197 €	1.801 €	5.540 €	7.446 €	13.511 €	5.524 €	8.765 €	6.415 €
GERMINAL TESTICULAR	3.540 €	2.793 €	2.939 €	1.231 €	3.871 €	7.934 €	7.469 €	799 €	1.707 €	3.586 €
ESÒFAG	10.388 €	5.053 €	3.734 €	1.897 €	2.706 €	3.159 €	1.683 €	3.578 €	3.371 €	2.553 €
RINOFARINGE/CAVUM	2 €				132 €	217 €	1.031 €	759 €	3.183 €	1.270 €
SARCOMA KAPOSÍ	21.229 €	13.157 €	5.101 €	15.907 €	1.227 €	8.328 €	11.199 €	18.761 €	634 €	877 €
TIMOMA		219 €	489 €	480 €	103 €	58 €	172 €		89 €	656 €
OSTEOSARCOMA	3.137 €	2.621 €	371 €	1.878 €	3.439 €	4.161 €	2.674 €	2.946 €	4.506 €	489 €
MESOTELIOMA	109.975 €	102.611 €	65.634 €	65.949 €	35.053 €	41.968 €	78.716 €	62.452 €	70.466 €	339 €
PÀNCREES ENDOCRÍ	20.803 €	51.262 €	96.739 €	75.198 €	139.639 €	86.006 €	71.242 €	8.950 €	18.645 €	268 €
VESÍCULA BILIAR	6.094 €			1.177 €	370 €	97 €			100 €	234 €
PENIS	23.837 €	146 €		14 €	343 €	97 €	162 €	76 €	140 €	191 €
ADRENAL							345 €	974 €	9.495 €	55 €
CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTANI										48 €
CARCINOMA MERKEL									7.020 €	
No Disponible	738.292 €	429.979 €	4.657 €	7.773 €	5.648 €	2.608 €	69.209 €	72.076 €	144.595 €	74.066 €

Taula 14. Despesa (€) per localització tumoral i any, entorn assistencial².

² les dades sense informació per localització tumoral es mostren com a “No disponible”, no s’han eliminat perquè són dades de despesa real de tractaments reals, representen només un 1,29% de la despesa del total del període 2010-2019 i només un 0,003% de la despesa de l’any 2019

Localització tumoral	% de total Despesa	% de total Pacients	Acumulat Despesa (Pareto)	Localització tumoral	% de total Despesa	% de total Pacients	Acumulat Despesa (Pareto)
MAMA	34,64	26,32	34,64	ANAL	0,10	0,32	99,43
PULMÓ NO MICROCÍTIC	12,43	11,41	47,07	ENDOMETRI	0,09	1,12	99,52
MELANOMA	9,74	2,02	56,81	PULMÓ MICROCÍTIC	0,05	3,00	99,57
CÒLON	8,00	11,23	64,81	SARCOMA EWING	0,03	0,07	99,60
PRÒSTATA	6,50	3,54	71,31	GERMINAL TESTICULAR	0,02	0,25	99,62
RONYÓ	4,70	1,70	76,01	ESÒFAG	0,01	1,16	99,63
OVARI	4,46	5,88	80,47	RINOFARINGE / CAVUM	0,01	0,40	99,64
NEUROENDOCRÍ	3,47	1,84	83,94	SARCOMA KAPOSI		0,04	
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	2,94	4,04	86,88	TIMOMA		0,11	
SARCOMA DE PARTS TOVES	2,17	2,13	89,05	OSTEOSARCOMA		0,18	
TIROIDE	1,83	0,87	90,88	MESOTELIOMA		0,14	
RECTE	1,44	4,22	92,32	PÀNCREES ENDOCRÍ		0,07	
PÀNCREES EXOCRÍ	1,35	4,19	93,67	VESÍCULA BILIAR		0,11	
GÀSTRIC	1,22	3,00	94,89	PENIS		0,07	
CEREBRAL	1,22	3,86	96,11	ADRENAL		0,04	
CÈRVIX UTERÍ	0,80	1,55	96,91	CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI		0,04	
GIST	0,80	1,37	97,71				
LARINGE/HIPOFARINGE	0,39	0,43	98,10				
BUFETA URINÀRIA	0,32	1,88	98,42				
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	0,24	0,07	98,66				
ALTRES TUMORS CUTANIS	0,16	0,18	98,82				
PRIMARI DESCONEGUT	0,15	0,14	98,97				
CARCINOMA HEPÀTIC	0,14	0,14	99,11				
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	0,12	2,24	99,23				
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	0,10	0,18	99,33				

Taula 15. Localitzacions tumorals que representen el 90% de la despesa (*), període 2010-2019.

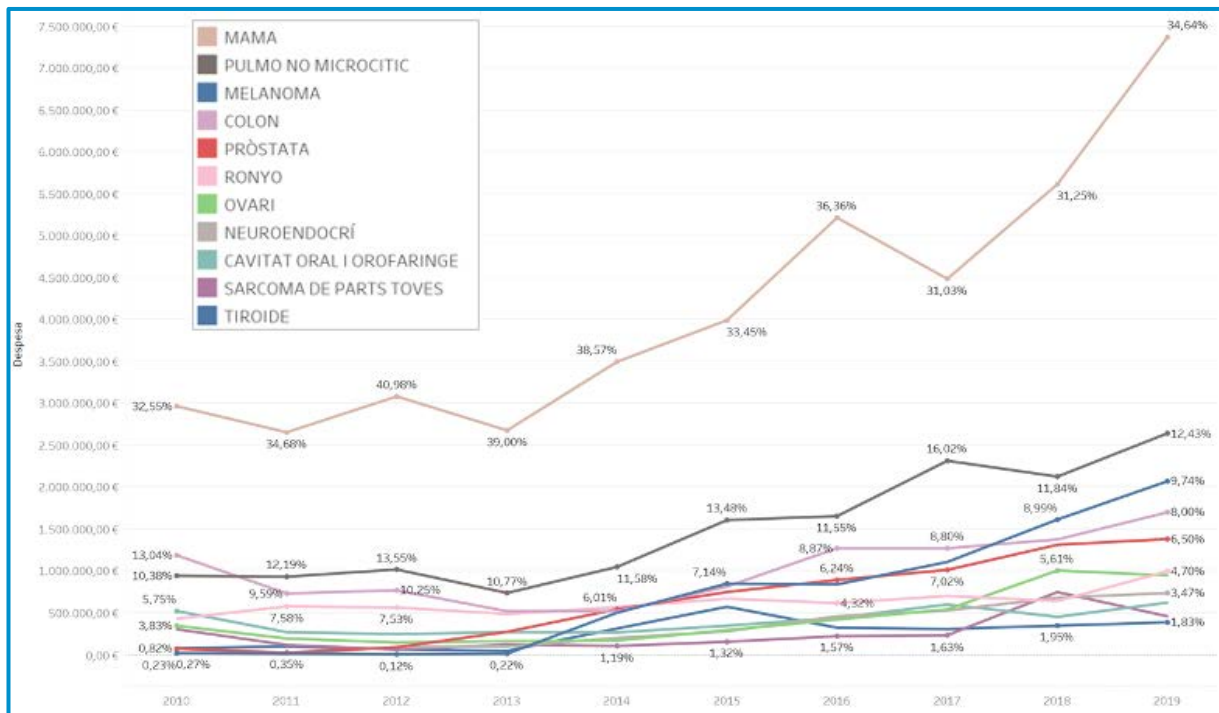


Figura 34. Despesa (€) (90%) per localització tumoral i any, entorn assistencial.

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ADRENAL							2	4	2	1
ALTRES TUMORS CUTANIS										5
ANAL	7	5	3	5	6	6	4	6	5	9
BUFETA URINÀRIA	61	48	46	42	25	44	43	24	68	52
CARCINOMA HEPÀTIC	1	1	1	2	1		1	3	6	4
CARCINOMA BASOCEL·LULAR						1	1	1	2	2
CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI										1
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	117	113	108	94	91	106	112	106	104	112
CEREBRAL	34	39	63	60	61	55	70	72	96	107
CÈRVIX UTERÍ	38	27	20	29	26	33	24	38	32	43
CÒLON	262	238	256	275	269	300	349	327	337	311
ENDOMETRI	30	26	16	33	22	31	27	38	33	31
ESÒFAG	38	30	19	18	28	30	19	23	34	32
GÀSTRIC	68	61	81	93	82	78	67	65	61	83
GERMINAL TESTICULAR	12	12	10	7	7	5	11	6	8	7
GIST	25	28	30	35	28	29	30	32	36	38
LARINGE/HIPOFARINGE	5	10	2	12	15	12	12	16	17	12
MAMA	472	520	584	553	583	623	663	647	636	729
MELANOMA	11	16	11	16	25	30	33	45	54	56
CARCINOMA MERKEL									1	
MESOTELIOMA	16	14	13	11	8	9	17	12	8	4
NEUROENDOCRÍ	1	2	11	9	17	26	28	34	50	51
OSTEOSARCOMA	2	4	3	7	6	4	2	1	4	5
OVARI	97	106	97	114	126	124	128	112	132	163

Resultats

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PÀNCREES ENDOCRÍ	9	8	7	15	15	5	3	2	4	2
PÀNCREES EXOCRÍ	84	72	76	73	68	69	84	88	90	116
PENIS	2	1		1	1	2	1	1	1	2
PRIMARI DESCONEGUT	4	9	9	5	9	9	8	5	7	4
PRÒSTATA	25	27	28	42	60	60	80	69	102	98
PULMÓ MICROCÍTIC	57	64	53	54	61	74	78	63	66	83
PULMÓ NO MICROCÍTIC	267	211	248	228	229	281	266	235	247	316
RECTE	48	36	98	113	103	98	116	132	127	117
RINOFARINGE / CAVUM	1				2	3	7	9	6	11
RONYÓ	22	28	30	34	37	28	32	37	32	47
SARCOMA DE PARTS TOVES	30	27	26	28	34	34	29	36	49	59
SARCOMA EWING	3	1	5	3	6	8	5	7	4	2
SARCOMA KAPOSÍ	4	4	3	5	2	2	5	3	1	1
TIMOMA		2	4	4	2	1	1		1	3
TIROIDE	2	3	8	8	25	25	16	22	20	24
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	2	4	4	2		4	4	7	10	5
VESÍCULA BILIAR	8			1	3	1			1	3
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	14	18	19	19	19	34	48	58	60	62

Taula 16. Número de pacients per localització tumoral i any, entorn assistencial.

Localització tumoral	% de total Pacients	% de total Despesa	Acumulat Pacients (Pareto)	Localització tumoral	% de total Pacients	% de total Despesa	Acumulat Pacients (Pareto)
MAMA	26,32	34,64	26,32	GERMINAL TESTICULAR	0,25	0,02	99,97
PULMÓ NO MICROCÍTIC	11,41	12,43	37,73	ALTRES TUMORS CUTANIS	0,18	0,16	
CÒLON	11,23	8,00	48,96	TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	0,18	0,10	
OVARI	5,88	4,46	54,84	OSTEOSARCOMA	0,18	-	
RECTE	4,22	1,44	59,06	PRIMARI DESCONEGUT	0,14	0,15	
PÀNCREES EXOCRI	4,19	1,35	63,25	CARCINOMA HEPÀTIC	0,14	0,14	
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	4,04	2,94	67,29	MESOTELIOMA	0,14	-	
CEREBRAL	3,86	1,22	71,15	TIMOMA	0,11	-	
PRÒSTATA	3,54	6,50	74,69	VESÍCULA BILIAR	0,11	-	
GÀSTRIC	3,00	1,22	77,69	CARCINOMA BASOCEL·LULAR	0,07	0,24	
PULMÓ MICROCÍTIC	3,00	0,05	80,69	SARCOMA EWING	0,07	0,03	
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	2,24	0,12	82,93	PÀNCREES ENDOCRÍ	0,07	-	
SARCOMA DE PARTS TOVES	2,13	2,17	85,06	PENIS	0,07	-	
MELANOMA	2,02	9,74	87,08	SARCOMA KAPOSI	0,04	-	
BUFETA URINÀRIA	1,88	0,32	88,96	ADRENAL	0,04	-	
NEUROENDOCRÍ	1,84	3,47	90,80	CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI	0,04	-	
RONYÓ	1,70	4,70	92,50				
CÈRVIX UTERÍ	1,55	0,80	94,05				
GIST	1,37	0,80	95,42				
ESÒFAG	1,16	0,01	96,58				
ENDOMETRI	1,12	0,09	97,70				
TIROIDE	0,87	1,83	98,57				
LARINGE/HIPOFARINGE	0,43	0,39	99,00				
RINOFARINGE / CAVUM	0,40	0,01	99,40				
ANAL	0,32	0,10	99,72				

Taula 17. Localitzacions tumorals que representen el 90% dels pacients (*), període 2010-2019.

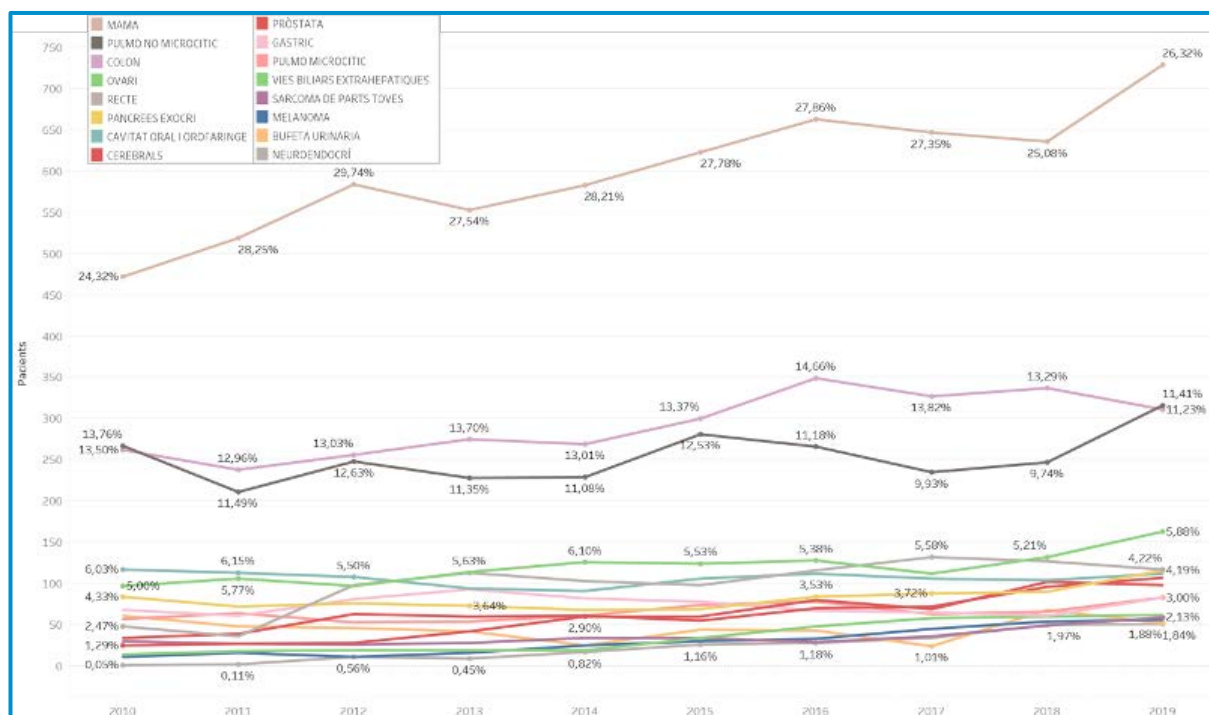


Figura 35. Número de pacients (90%) per localització tumoral i any, entorn assistencial.

La despesa dins de cada localització tumoral segons el tipus de tractament per a malaltia locoregional o avançada es mostra a la taula 18 (per ordre decreixent del global de despesa de cada localització tumoral segons l'any 2019). La majoria de despesa ha estat causada pel tractament de la malaltia avançada. Les patologies on només hi ha tractament per a malaltia avançada o la utilització de tractament en malaltia locoregional és pràcticament anecdòtica són pròstata, mesotelioma, tumor adrenal, ronyó, tumor neuroendocrí, tiroide, pàncrees endocrí, carcinoma basocel·lular, carcinoma hepàtic, sarcoma de Kaposi, primari d'origen desconegut, vesícula biliar, timoma i carcinoma epidermoide cutani. Mentre que aquelles on el seu tractament locoregional té un pes específic més rellevant (més d'un 10%), per a l'any 2019 són: mama un 78,33% de despesa per a la malaltia avançada i un 21,67% per a la malaltia locoregional, melanoma 78,45% i 21,55%, GIST 75,04% i 24,96%, tumor cerebral 82,63% i 17,37%, cèrvix uterí 84,53% i 15,47%, pulmó microcític 88,95% i 11,05%, sarcoma de Ewing 82,96% i 17,04% i germinal testicular 84,01% i 15,99% respectivament. No hi ha cap patologia que només presenti despesa en fase locoregional i no en avançada.

Els pacients per fases de cada patologia es mostren a la taula 19. En número de pacients les patologies que l'any 2019 pràcticament només tenen pacients en tractament per a malaltia avançada són pròstata, ronyó, tumor neuroendocrí, mesotelioma, tiroide, primari desconegut, pàncrees endocrí, sarcoma de Kaposi, vesícula biliar, carcinoma hepàtic, timoma, tumor adrenal, carcinoma basocel·lular i carcinoma epidermoide cutani. La resta de patologies disposen totes de més d'un 10% de pacients amb tractament de malaltia locoregional.

Localització tumoral	Típus tractament	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MAMA	Avançat	1.595.568 €	1.421.162 €	1.779.099 €	1.595.717 €	2.255.977 €	2.546.206 €	3.196.703 €	2.720.812 €	3.610.109 €	5.774.269 €
	Locoregional	1.373.373 €	1.236.316 €	1.306.672 €	1.084.811 €	1.243.450 €	1.449.514 €	2.021.321 €	1.768.187 €	2.007.737 €	1.597.016 €
PULMÓ NO MICROCÍTIC	Avançat	834.209 €	891.790 €	955.669 €	719.183 €	999.832 €	1.545.843 €	1.533.211 €	2.262.544 €	2.070.371 €	2.502.714 €
	Locoregional	112.276 €	42.477 €	64.680 €	21.335 €	50.852 €	64.186 €	124.000 €	55.277 €	58.220 €	142.513 €
CÒLON	Avançat	1.104.897 €	642.381 €	683.350 €	471.918 €	505.923 €	779.407 €	1.177.316 €	1.144.809 €	1.291.203 €	1.596.450 €
	Locoregional	84.884 €	92.125 €	88.687 €	49.990 €	16.789 €	38.121 €	96.295 €	128.789 €	87.613 €	106.198 €
MELANOMA	Avançat	19.714 €	14.853 €	4.493 €	4.692 €	495.390 €	764.324 €	743.803 €	952.175 €	1.392.028 €	1.626.295 €
	Locoregional	1.302 €		4.423 €	10.155 €	9.267 €	88.050 €	98.493 €	158.255 €	224.480 €	446.824 €
PRÒSTATA	Avançat	74.802 €	26.780 €	92.474 €	276.563 €	545.533 €	751.587 €	895.605 €	1.015.597 €	1.315.128 €	1.383.520 €
RONYÓ	Avançat	432.113 €	580.586 €	547.603 €	479.203 €	571.175 €	671.818 €	611.769 €	704.596 €	643.921 €	999.534 €
	Locoregional			19.432 €	9.720 €			7.859 €			
GIST	Avançat	480.708 €	624.271 €	499.414 €	408.122 €	425.619 €	495.551 €	491.649 €	229.400 €	215.724 €	127.159 €
	Locoregional	32.625 €	182.034 €	193.838 €	209.400 €	159.117 €	131.124 €	180.859 €	69.406 €	92.292 €	42.292 €
OVARI	Avançat	322.425 €	122.912 €	119.350 €	155.997 €	122.594 €	233.999 €	339.587 €	520.247 €	916.389 €	888.190 €
	Locoregional	26.626 €	74.233 €	29.636 €	10.138 €	50.085 €	62.658 €	83.984 €	23.998 €	91.627 €	61.848 €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	Avançat	503.539 €	268.590 €	242.294 €	245.838 €	249.897 €	302.507 €	407.082 €	540.108 €	413.899 €	604.976 €
	Locoregional	21.314 €	3.441 €	7.597 €	26.911 €	18.953 €	47.514 €	35.753 €	63.540 €	41.144 €	20.140 €
NEUROENDOCRÍ	Avançat	24.782 €	10.917 €	93.895 €	102.108 €	202.538 €	282.669 €	461.547 €	530.021 €	683.816 €	739.101 €
	Locoregional			152 €	111 €				331 €	310 €	
TIROIDE	Avançat	81.376 €	101.924 €	67.800 €	49.311 €	316.109 €	575.684 €	326.216 €	310.590 €	349.961 €	390.080 €
	Locoregional			32 €		19 €					58 €
SARCOMA DE PARTS TOVES	Avançat	302.872 €	107.075 €	58.250 €	120.743 €	104.922 €	148.433 €	208.541 €	219.974 €	739.246 €	444.105 €
	Locoregional	4.304 €	12.938 €	6.030 €	5.259 €	3.171 €	9.294 €	16.391 €	15.633 €	11.899 €	17.496 €
CEREBRALS	Avançat	335.025 €	171.064 €	109.998 €	104.793 €	90.817 €	182.151 €	273.658 €	129.884 €	146.204 €	214.091 €
	Locoregional	19.084 €	64.199 €	50.541 €	85.505 €	35.023 €	21.722 €	35.430 €	27.696 €	30.310 €	45.004 €
RECTE	Avançat	46.277 €	36.683 €	69.768 €	101.997 €	77.229 €	141.011 €	311.083 €	189.089 €	256.100 €	291.623 €
	Locoregional	29.594 €	6.690 €	49.880 €	57.148 €	26.382 €	10.022 €	12.671 €	18.126 €	21.453 €	15.633 €
GÀSTRIC	Avançat	45.141 €	66.002 €	73.044 €	121.771 €	71.861 €	115.261 €	100.604 €	173.399 €	179.601 €	253.269 €
	Locoregional	7.328 €	3.709 €	8.944 €	7.508 €	2.221 €	3.386 €	11.948 €	1.578 €	1.085 €	6.532 €
PÀNCREES EXOCRÍ	Avançat	61.895 €	40.032 €	38.672 €	57.238 €	86.073 €	116.132 €	71.232 €	107.741 €	127.703 €	271.390 €

Resultats

Localització tumoral	Típus tractament	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
	Locoregional	11.916 €	5.108 €	4.830 €	8.919 €	2.850 €	2.004 €	8.973 €	3.397 €	25.486 €	15.298 €
CÈRVIX UTERÍ	Avançat	31.995 €	17.964 €	1.460 €	1.330 €	42.634 €	27.976 €	35.024 €	44.739 €	266.216 €	144.228 €
	Locoregional	1.925 €	739 €	668 €	412 €	278 €	363 €	509 €	264 €	27.772 €	26.405 €
MESOTELIOMA	Avançat	109.975 €	102.611 €	65.634 €	65.949 €	35.053 €	41.968 €	78.716 €	62.452 €	70.466 €	339 €
PÀNCREES ENDOCRÍ	Avançat	11.611 €	50.973 €	96.739 €	51.717 €	124.927 €	86.006 €	71.242 €	8.950 €	18.645 €	268 €
	Locoregional	9.191 €	289 €		23.482 €	14.713 €					
LARINGE/HIPOFARINGE	Avançat	9.344 €	4.369 €	36 €	28.703 €	63.932 €	53.924 €	33.920 €	63.489 €	138.046 €	81.948 €
	Locoregional	53 €	777 €	33 €	234 €	3.010 €	5.690 €	3.789 €	7.021 €	4.288 €	98 €
BUFETA URINÀRIA	Avançat	48.297 €	31.511 €	12.518 €	10.473 €	4.174 €	6.385 €	8.080 €	622 €	8.415 €	64.445 €
	Locoregional	7.385 €	4.672 €	3.712 €	2.899 €	636 €	1.477 €	2.088 €	533 €	4.123 €	4.124 €
PULMÓ MICROCÍTIC	Avançat	43.873 €	56.289 €	21.285 €	8.416 €	5.112 €	6.360 €	13.003 €	13.403 €	26.816 €	8.521 €
	Locoregional	4.066 €	1.944 €	774 €	632 €	1.306 €	2.144 €	1.155 €	1.698 €	762 €	1.059 €
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	Avançat								12.888 €	25.777 €	51.553 €
	Locoregional						69.264 €	56.561 €			
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	Avançat	1.364 €	26.574 €	10.823 €	10.711 €		2.830 €	35.218 €	16.604 €	47.876 €	21.580 €
CARCINOMA HEPÀTIC	Avançat			3.404 €		6.082 €		56 €	10.446 €	33.209 €	30.690 €
	Locoregional	12.221 €	40.195 €		17.930 €						
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	Avançat	5.234 €	8.179 €	9.649 €	8.259 €	3.570 €	5.354 €	15.575 €	19.763 €	14.387 €	25.014 €
	Locoregional	1.220 €	5 €	51 €	344 €	206 €	241 €	604 €	450 €	370 €	1.280 €
SARCOMA KAPOSÍ	Avançat	18.936 €	8.634 €	4.347 €	15.907 €	1.227 €	8.328 €	11.040 €	8.282 €	634 €	877 €
	Locoregional	2.293 €	4.523 €	754 €				159 €	10.478 €		
ENDOMETRI	Avançat	19.946 €	2.044 €	1.316 €	2.439 €	1.767 €	3.044 €	1.689 €	4.160 €	19.926 €	17.594 €
	Locoregional	2.306 €	3.763 €	1.600 €	2.622 €	1.545 €	1.328 €	1.641 €	1.243 €	1.222 €	649 €
PRIMARI DESCONEGUT	Avançat	689 €	1.596 €	6.643 €	2.102 €	1.542 €	14.896 €	925 €	1.519 €	11.157 €	32.913 €
	Locoregional				211 €		27 €	80 €			
SARCOMA EWING	Avançat	3.241 €		6.086 €	1.801 €	2.485 €	4.221 €	1.794 €	5.496 €	5.967 €	5.322 €
	Locoregional	579 €	548 €	111 €		3.054 €	3.225 €	11.717 €	28 €	2.798 €	1.093 €
ANAL	Avançat	243 €	113 €	22 €	15 €	62 €	45 €	101 €	4.552 €	27.720 €	20.023 €
	Locoregional	309 €	362 €	303 €	678 €	239 €	289 €	244 €	489 €	222 €	245 €

Localització tumoral	Típus tractament	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ESÒFAG	Avançat	9.022 €	3.894 €	2.795 €	1.401 €	1.831 €	2.218 €	1.021 €	2.957 €	2.488 €	1.957 €
	Locoregional	1.366 €	1.159 €	939 €	496 €	875 €	941 €	662 €	621 €	882 €	597 €
GERMINAL TESTICULAR	Avançat	1.775 €	1.740 €	1.757 €	1.052 €	3.121 €	7.934 €	6.952 €	538 €	1.514 €	3.012 €
	Locoregional	1.765 €	1.053 €	1.182 €	178 €	751 €		517 €	261 €	193 €	573 €
ALTRES TUMORS CUTANIS	Avançat										34.368 €
OSTEOSARCOMA	Avançat	2.924 €	2.479 €	110 €	1.128 €	828 €	2.635 €	2.674 €	2.946 €	3.214 €	
	Locoregional	213 €	142 €	261 €	750 €	2.611 €	1.526 €			1.292 €	489 €
PENIS	Avançat	23.837 €	146 €			343 €	97 €	162 €		73 €	191 €
	Locoregional				14 €				76 €	67 €	
ADRENAL	Avançat							345 €	974 €	9.495 €	55 €
VESÍCULA BILIAR	Avançat	5.502 €			1.177 €	370 €	97 €			100 €	234 €
	Locoregional	592 €									
CARCINOMA MERKEL	Avançat									7.020 €	
RINOFARINGE / CAVUM	Avançat	2 €						842 €	249 €	2.955 €	1.156 €
	Locoregional					132 €	217 €	190 €	509 €	228 €	114 €
TIMOMA	Avançat		20 €	489 €	458 €	45 €		172 €		89 €	656 €
	Locoregional		199 €		22 €	58 €	58 €				
CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTANI	Avançat										48 €
No Disponible	Avançat	738.292 €	429.979 €	4.657 €	7.773 €	5.648 €	2.608 €	69.209 €	72.076 €	144.595 €	74.066 €

Taula 18. Despesa (€) per localització tumoral i tipus de tractament i any, entorn assistencial³.

³ les dades sense informació per localització tumoral es mostren com a “No disponible”, no s’han eliminat perquè són dades de despesa real de tractaments reals, representen només un 1,29% de la despesa del total del període 2010-2019 i només un 0,003% de la despesa de l’any 2019

Localització tumoral	Tipus	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MAMA	Avançat	197	190	405	249	260	260	294	287	329	512
	Locoregional	282	336	337	318	336	373	383	367	321	327
PULMÓ NO MICROCÍTIC	Avançat	220	175	205	190	182	224	232	206	219	267
	Locoregional	49	40	55	44	54	62	42	36	34	53
CÒLON	Avançat	160	147	181	185	188	209	234	206	233	230
	Locoregional	111	98	94	98	84	98	128	128	113	91
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	Avançat	91	80	67	41	41	48	55	57	74	85
	Locoregional	33	37	59	58	54	67	62	57	35	32
OVARI	Avançat	63	59	63	69	80	90	101	94	113	148
	Locoregional	40	50	40	48	51	42	28	21	24	21
RECTE	Avançat	16	12	36	37	40	36	47	53	55	62
	Locoregional	33	24	71	78	64	65	70	83	80	57
PÀNCREES EXOCRÍ	Avançat	65	62	70	58	54	60	69	72	74	94
	Locoregional	26	13	19	20	18	11	20	19	16	25
GÀSTRIC	Avançat	39	38	58	70	62	64	51	51	50	67
	Locoregional	31	23	29	31	22	21	20	18	14	17
PULMÓ MICROCÍTIC	Avançat	52	59	48	47	47	56	64	46	58	73
	Locoregional	10	7	6	7	16	20	15	17	9	11
CEREBRALS	Avançat	33	30	45	29	36	31	38	39	58	64
	Locoregional	2	10	19	33	29	26	41	40	43	53
BUFETA URINÀRIA	Avançat	49	39	37	34	22	35	32	15	38	36
	Locoregional	13	11	13	10	4	10	12	9	31	20
PRÒSTATA	Avançat	25	27	28	42	60	60	80	69	102	98
CÈRVIX UTERÍ	Avançat	16	13	12	13	14	19	16	27	20	27
	Locoregional	23	17	9	19	13	14	10	11	13	16
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	Avançat	10	17	19	17	19	32	44	54	57	55
	Locoregional	5	1	1	2	1	3	4	5	4	9

Localització tumoral	Tipus	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
SARCOMA DE PARTS TOVES	Avançat	25	21	24	25	28	26	26	26	41	50
	Locoregional	7	6	7	6	7	10	3	10	10	10
ENDOMETRI	Avançat	19	12	10	16	11	21	16	30	26	27
	Locoregional	11	14	9	17	11	10	11	10	7	5
ESÒFAG	Avançat	13	16	8	10	12	17	7	14	20	23
	Locoregional	26	17	12	10	16	13	12	11	17	11
MELANOMA	Avançat	11	14	8	11	22	26	29	40	45	46
	Locoregional	1	2	3	5	3	4	4	5	9	12
RONYÓ	Avançat	22	28	29	33	37	28	31	37	32	47
	Locoregional			1	1			1			
NEUROENDOCRÍ	Avançat	1	2	9	8	17	26	28	33	47	51
	Locoregional			2	1				1	3	
LARINGE/HIPOFARINGE	Avançat	4	3	1	4	6	9	8	12	14	9
	Locoregional	1	7	1	8	9	3	7	5	3	3
GIST	Avançat	21	21	22	24	18	22	22	22	21	22
	Locoregional	4	7	8	11	10	7	8	10	15	16
GERMINAL TESTICULAR	Avançat	5	7	5	4	4	5	9	4	5	5
	Locoregional	7	6	6	3	3		2	2	3	3
MESOTELIOMA	Avançat	16	14	13	11	8	9	17	12	8	4
TIROIDE	Avançat	2	3	8	8	24	25	16	22	20	23
	Locoregional			1		1					1
PRIMARI DESCONEGUT	Avançat	4	9	9	4	9	8	8	5	7	4
	Locoregional				1		1	1			
ANAL	Avançat	1	1	1	1	1	1	1	2	1	4
	Locoregional	6	4	3	4	5	5	4	5	4	5
PÀNCREES ENDOCRÍ	Avançat	4	6	7	11	10	5	3	2	4	2
	Locoregional	5	2		4	5					
OSTEOSARCOMA	Avançat	1	3	2	3	3	2	2	1	2	
	Locoregional	1	1	2	4	3	3			2	5

Localització tumoral	Tipus	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
RINOFARINGE / CAVUM	Avançat	1						3	3	3	8
	Locoregional					2	3	4	6	3	3
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	Avançat	2	4	4	2		4	4	7	10	5
SARCOMA EWING	Avançat	2		5	3	3	5	3	6	3	1
	Locoregional	2	1	1		3	4	2	1	1	1
SARCOMA KAPOSI	Avançat	3	3	3	5	2	2	4	2	1	1
	Locoregional	1	1	1				1	1		
VESÍCULA BILIAR	Avançat	6			1	3	1			1	3
	Locoregional	2									
CARCINOMA HEPÀTIC	Avançat			1		1		1	3	6	4
	Locoregional	1	1		2						
TIMOMA	Avançat		1	4	4	1		1		1	3
	Locoregional		1		1	1	1				
PENIS	Avançat	2	1			1	2	1		1	2
	Locoregional				1				1	1	
ALTRES TUMORS	Avançat										5
ADRENAL	Avançat							2	4	2	1
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	Avançat								1	2	2
	Locoregional						1	1			
CARCINOMA	Avançat										1
CARCINOMA MERKEL	Avançat									1	

Taula 19. Número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament i any, entorn assistencial.

La utilització de fàrmacs dins de cada patologia s'ha analitzat per a les 7 localitzacions tumorals que han representat el 80% de la despesa i per a aquelles on s'ha considerat hi ha hagut un canvi rellevant en el patró d'utilització i despesa al llarg dels anys del període estudiat.

Càncer de mama

El tumor de mama és la patologia amb major despesa global al llarg del període i en tots i cadascun dels anys del mateix. Quant a utilització de fàrmacs s'observa que l'any 2019 els fàrmacs anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina, lapatinib, neratinib) i els inhibidors de ciclins (palbociclib, ribociclib, abemaciclib) representen el 56% i el 30% de la despesa respectivament (figura 36). Atès que aquests fàrmacs estan indicats en el tractament del càncer de mama amb determinats marcadors moleculars, en aquesta localització tumoral s'ha aprofundit en l'anàlisi detallada de l'ús de fàrmacs i despesa per subtipus intrínsecs de tumor (Luminal, HER2 i Triple negatiu) segons classificació d'ESMO modificada²³¹:

- Luminal: RH+, HER2-
- HER2: RH+/-, HER2+
- Triple negatiu: RH-, HER2-

La distribució de despesa i de pacients per a cada subtipus intrínsec es mostren a la taula 20. S'ha disposat de la identificació per subtipus en 2.308 pacients del total de 3.330 pacients tractades en entorn assistencial durant tot el període 2010-2019.

Mama subtipus intrínsec	Despesa	% despesa	Pacients	% pacients
HER2	28.126.333 €	82%	767	33%
Luminal	5.161.780 €	15%	1.197	52%
Triple negatiu	1.044.097 €	3%	344	15%
Total	34.332.210 €	100%	2.308	100%

Taula 20. Població de pacients amb càncer de mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019.

El patró d'utilització de fàrmacs és clarament diferenciat en cada subtipus i ha experimentat canvis molt rellevants al llarg del període (figures 37, 38 i 39). L'any 2019 en la població HER2+ s'explica el 90% de la despesa amb els tres fàrmacs anti-HER2 trastuzumab (41%), pertuzumab (40%) i trastuzumab emtansina (16%), seguint amb un 1% cadascun el palbociclib, docetaxel i lapatinib, mentre que al 2010 hi havia dos únics fàrmacs anti-HER2 que amb marcades diferències de despesa a favor del trastuzumab (86,86%) seguit pel lapatinib amb una despesa clarament inferior (8,92%). En la població Luminal l'any 2019 predomina l'ús d'inhibidors de ciclins palbociclib (67,44%) i ribociclib (4,90%) i de bevacizumab (15,11%), seguits per everolimus (3,10%), mentre que l'any 2010 es caracteritzava en aquesta població la despesa amb els citotòxics docetaxel (64,08%), doxorubicina liposomal (18,49%) i vinorelbina (5,17%) (no es recull l'ús de teràpia hormonal no dispensada en àmbit hospitalari). En la població Triple negatiu l'any 2019 la despesa està marcada per l'antiangiogènec bevacizumab (43,93%) i pels citotòxics doxorubicina liposomal, eribulina, paclitaxel-albúmina, docetaxel, vinorelbina i carboplatí (junts signifiquen el 48,9%), mentre que l'any 2010 el patró d'utilització majoritari

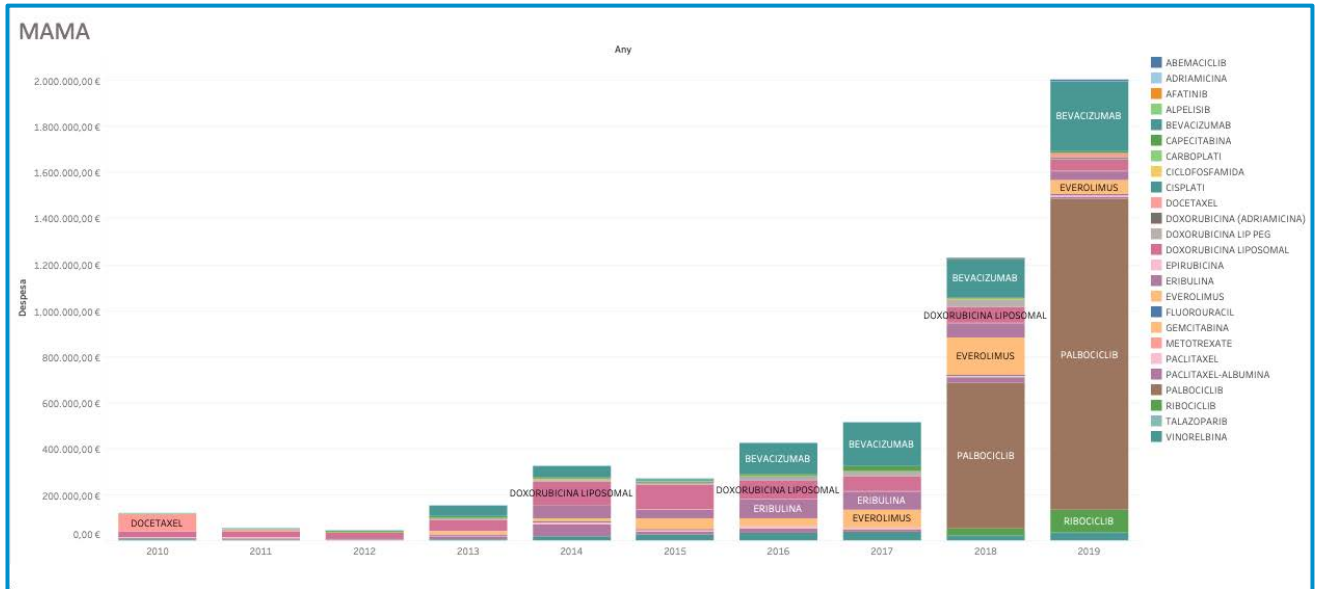


Figura 38. Ús de principis actius per any, mama subtipus intrínsec Luminal, entorn assistencial.

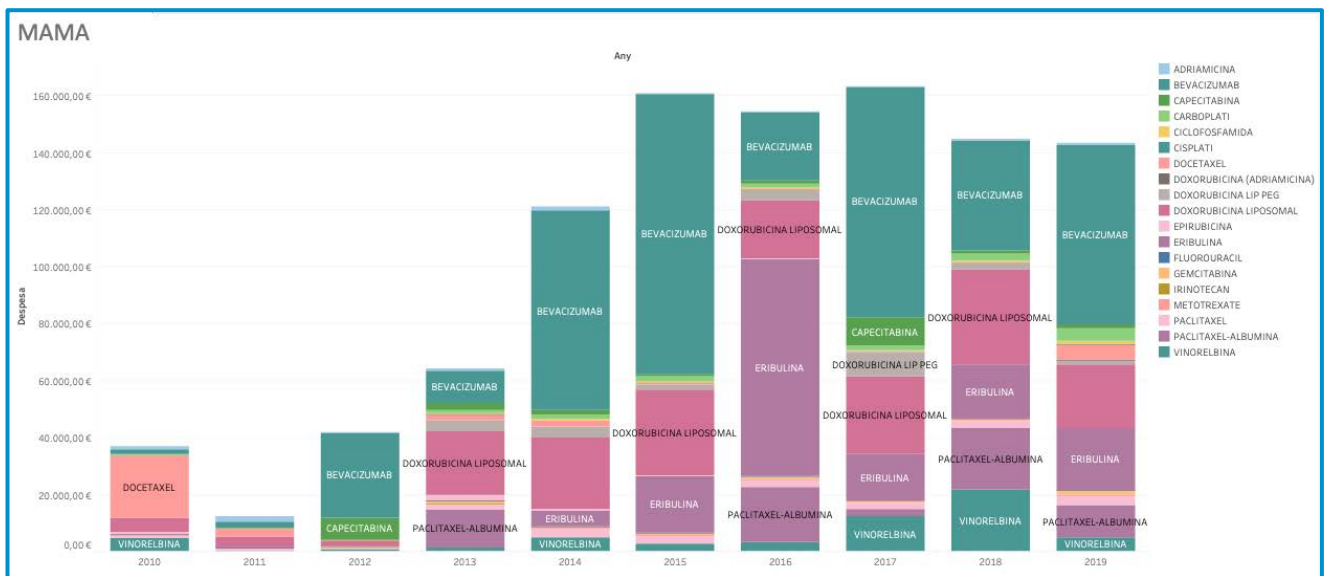


Figura 39. Ús de principis actius per any, mama subtipus intrínsec Triple negatiu, entorn assistencial.

Quant a cost mitjà per pacient a cada subtipus intrínsec, s’ha fet l’anàlisi per al tractament complet durant tot el període d’estudi 2010-2019 i per al tractament mensual.

A la taula 21 es mostra el cost mitjà de tot el tractament complet per pacient de cada subtipus intrínsec: 36.671€ en HER2, 4.312 € en Luminal i 3.035 € en Triple negatiu. Les mitjanes mostren una elevada desviació estàndard, que s’ha analitzat més profundament. Al diagrama de caixa per subtipus intrínsec (figura 40) s’observa una distribució asimètrica dels costos

mitjans dels tractaments complets per pacient, amb un major cost per al subtipus HER2 i molta major dispersió de dades amb valors atípics extrems força superiors a la mediana en aquest grup, per tractar-se de fàrmacs d'alt cost i per la llarga durada dels tractaments amb la conseqüent concentració de pacients amb fàrmac anti-HER2 al llarg del temps. Per tant aquesta població no segueix una distribució normal, i per conèixer millor la mostra s'ha calculat la mediana amb rang interquartílic (percentil 25 i percentil 75): el tractament complet del 50% de les pacients estarà comprès entre 18.115,51 € i 34.058,17 € per a les pacients HER2, entre 135,08 € i 3.348,43 € per a les pacients Luminal i entre 154,05 € i 3.051,33 € per a les pacients Triple negatiu.

Per als costos mensuals per pacient s'ha analitzat per a cada pacient el seu cost mensual de cada any (tenint en compte el número de mesos actius en què ha rebut tractament durant aquell any) i s'ha fet la mitjana del tots els costos individuals mensuals. El cost mensual per pacient resultant es mostra a la taula 22 per als diferents anys del període estudiat i resumits per a l'any 2019. Els costos mostren diferències destacades per a cada subtipus, i l'evolució dels costos al llarg dels anys detecta increments especialment rellevants en els darrers anys en els subtipus HER2 i Luminal, i sense grans variacions en el subtipus Triple negatiu. Per a l'any 2019 aquests costos mensuals han estat: 2.661 € en HER2, 881 € en Luminal i 38 € en Triple negatiu.

Mama subtipus intrínsec	Despesa	% despesa	Pacients	% pacients	CostPacient	DE	Mediana	Percentil (25)	Percentil (75)
HER2	28.126.333 €	82%	767	33%	36.671 €	40.214,90 €	25.105,21 €	18.115,51 €	34.058,17 €
Luminal	5.161.780 €	15%	1.197	52%	4.312 €	10.667,04 €	197,96 €	135,08 €	3.348,43 €
Triple negatiu	1.044.097 €	3%	344	15%	3.035 €	8.011,35 €	314,33 €	154,05 €	3.051,33 €
Total	34.332.210 €	100%	2.308	100%					

Taula 21. Cost mitjà tractament complet/pacient (€) mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019. DE: desviació estàndard.

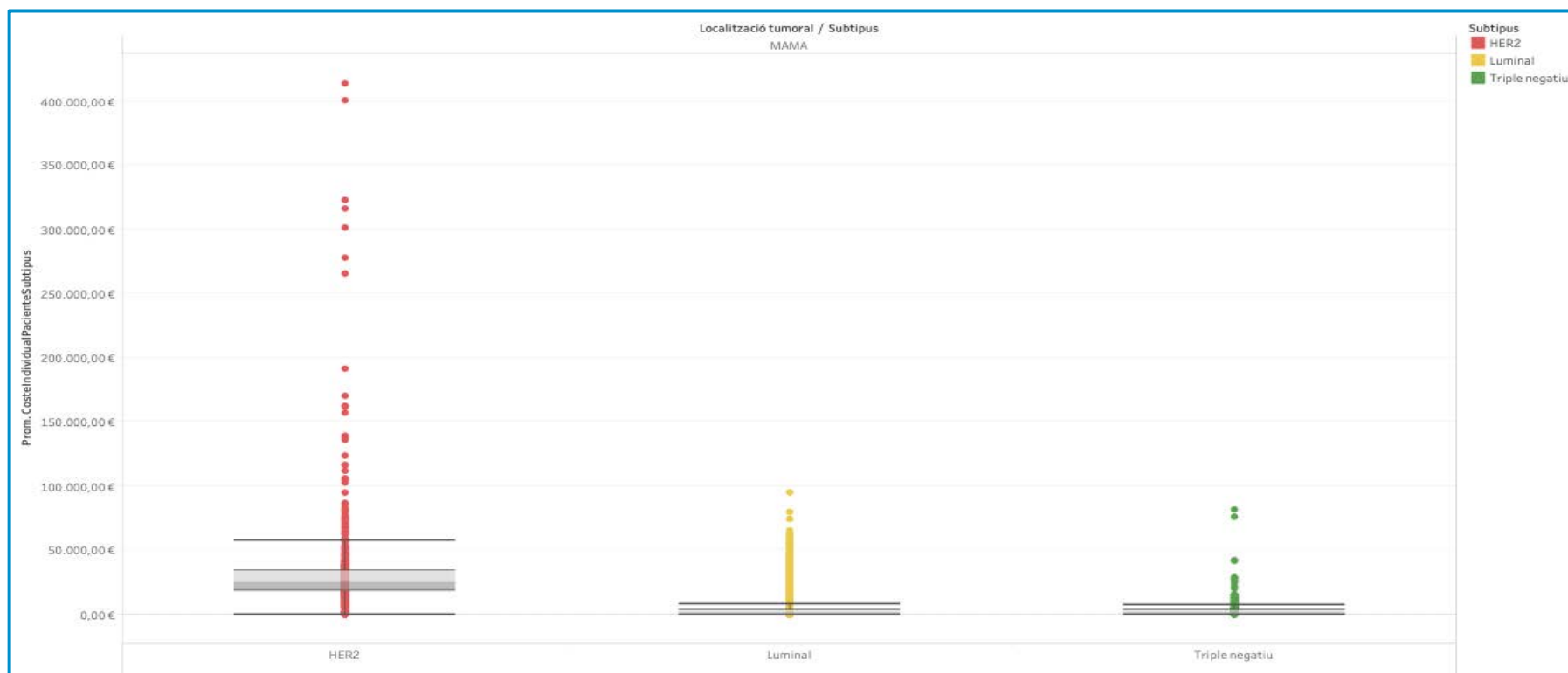


Figura 40. Diagrama de caixa (*boxplot*) mama cost tractament complet/pacient (€), per subtipus intrínsec, entorn assistencial, període 2010-2019.

Subtipus intrínsec	Any	Despesa	Pacients	CostPacientMes
HER2	2010	1.604.633 €	118	2.042 €
	2011	1.830.649 €	129	2.094 €
	2012	2.161.834 €	149	2.108 €
	2013	1.945.750 €	148	1.901 €
	2014	2.420.214 €	159	2.306 €
	2015	2.981.295 €	190	2.120 €
	2016	4.059.094 €	198	2.500 €
	2017	3.302.505 €	194	2.402 €
	2018	3.561.315 €	191	2.620 €
	2019	4.259.045 €	216	2.661 €
Luminal	2010	122.325 €	51	557 €
	2011	56.774 €	66	210 €
	2012	46.715 €	48	257 €
	2013	155.623 €	139	262 €
	2014	328.188 €	216	273 €
	2015	271.211 €	214	304 €
	2016	428.177 €	255	317 €
	2017	518.371 €	275	332 €
	2018	1.229.130 €	266	784 €
	2019	2.005.265 €	317	881 €
Triple negatiu	2010	36.943 €	17	421 €
	2011	12.391 €	20	168 €
	2012	41.988 €	11	757 €
	2013	64.363 €	52	255 €
	2014	121.186 €	70	317 €
	2015	160.960 €	83	328 €
	2016	154.562 €	70	443 €
	2017	163.439 €	69	328 €
	2018	144.850 €	72	489 €
	2019	143.413 €	78	386 €
Total general		34.332.210 €	2.308	1.222 €
Any 2019				
Subtipus intrínsec		Despesa	Pacients	CostPacientMes
HER2		4.259.045 €	216	2.661 €
Luminal		2.005.265 €	317	881 €
Triple negatiu		143.413 €	78	386 €

Taula 22. Cost mitjà tractament mensual/pacient (€) mama per subtipus intrínsec, entorn assistencial.

Altres tumors

A les figures 41, 42, 43, 44, 45 i 46 es representa l'ús de fàrmacs en les altres 6 localitzacions tumorals que juntament amb el tumor de mama representen el 90% de la despesa. A continuació s'analitza cadascuna d'elles amb més detall l'any 2019 i la seva comparació amb l'any 2010 (citant en cada cas els principis per ordre decreixent segons despesa que representen).

En el tractament del càncer de pulmó no microcític el 95,84% de la despesa està explicada per 4 grans grups de principis actius:

- | | |
|--|--------|
| ▪ immunoteràpia
(pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab) | 33,74% |
| ▪ els indicats en mutacions activadores d'EGFR
(osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib) | 28,36% |
| ▪ excepcionalment un citotòxic, el pemetrexed | 22,16% |
| ▪ inhibidors de la tirosina cinasa ALK
(alectinib, crizotinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib) | 11,58% |

Els antiangiogènics (nintedanib, bevacizumab) han suposat només el 0,14% de la despesa en el tractament d'aquest tumor.

Per al 2010 el càncer no microcític de pulmó presentava una despesa fonamentalment representada pels citotòxics pemetrexed i docetaxel (48,72%) i l'erlotinib (45,26%) com única teràpia dirigida, el que mostra els canvis importants en l'establiment de dianes moleculars que a experimentat el tractament d'aquest tumor.

El tractament del melanoma ha passat a fonamentar-se l'any 2019 en dos grans grups de principis actius que suposen el 99,86% dels costos d'aquest tumor: la combinació d'inhibidors de la serina-treonina cinasa BRAF i de les cinases MEK (dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib, encorafenib-binimetinib, 53,17%), i la immunoteràpia basada en el bloqueig dels punts de control immunitari (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, cemiplimab, 46,69%). L'ús de citotòxics (fotemustina, dacarbazina, paclitaxel, carboplatí, 0,14%) ha passat a ser residual. L'any 2010 el tractament es basava en citotòxics (fotemustina, temozolomida, 81,37%) i l'únic inhibidor tirosina cinasa sorafenib (17,24%), sense existir cap dels fàrmacs immunoteràpics ni inhibidors en els què actualment es basa el tractament d'aquest tumor.

Per al tractament de la localització tumoral còlon l'any 2019 s'han utilitzat els anticossos monoclonals anti-EGFR (cetuximab, panitumumab, 53,78% de la despesa), els antiangiogènics (bevacizumab, aflibercept, 31,92%), els inhibidors de BRAF-MEK (vemurafenib, dabrafenib-trametinib, encorafenib-binimetinib, 7,35%), l'inhibidor multikinases regorafenib (1,19%) i els citotòxics que segueixen sent la base fonamental del tractament d'aquest tumor en la gran majoria de pacients (trifluridina-tipiracil, raltitrexed, fluorouracil, irinotecan, oxaliplatí, capecitabina) però suposen només el 4,57% de la despesa. L'any 2010 el tractament es va basar en els fàrmacs antiangiogènics (bevacizumab, aflibercept, 54,11%), els anticossos

antiEGFR (cetuximab, panitumumab, 32,62%) i els citotòxics representaven més alta contribució en la despesa (irinotecan, oxaliplatí, raltitrexed, fluorouracil, 10,58%).

El tractament del càncer de pròstata s'explica durant l'any 2019 en un 99,98% amb 3 tipus de fàrmacs que inclouen 5 principis actius: els nous antiandrogènics enzalutamida (44,7%) i abiraterona (35,42%), el radiofàrmac diclorur de radi-223 (8,62%) i els citotòxics taxans cabazitaxel (8,55%) i docetaxel (2,69%). En canvi l'any 2010 la despesa del tractament d'aquest tumor es va fonamentar en el citotòxic docetaxel en un 99,48% i algun altre citotòxic com la mitoxantrona amb una despesa molt insignificant (0,31%).

El càncer de ronyó durant l'any 2019 s'ha tractat exclusivament amb tres tipus de fàrmacs que expliquen el 100% de la despesa, els inhibidors de tirosina cinasa (cabozantinib, sunitinib, pazopanib i axitinib, 65,65%), la immunoteràpia (nivolumab i ipilimumab, 26,24%) i l'inhibidor de mTOR temsirolimus (8,11%). L'any 2010 la despesa es va explicar pels inhibidors sunitinib i sorafenib (47,54%), l'inhibidor temsirolimus (30,93%) i amb l'antiangiogènic bevacizumab (17,52%) que a partir de l'any 2012 es va deixar d'utilitzar.

El 99,77% de la despesa del tractament del tumor epitelial d'ovari l'any 2019 està causada pels inhibidors de PARP (olaparib i niraparib, 53,49%), l'antiangiogènic bevacizumab (41,39%) i els citotòxics (doxorubicina liposomal, carboplatí, paclitaxel, gemcitabina i topotecan) que si bé són fonamentals en la majoria de pacients, suposen només el 4,89% d'aquesta despesa. L'any 2010 la despesa es va distribuir entre els citotòxics (doxorubicina liposomal, topotecan, trabectedina, paclitaxel, carboplatí, gemcitabina, 45,99%) i el bevacizumab (44,94%). En tot el període sempre hi ha hagut alguna mínima despesa per als citotòxics en què es fonamenta sense cap variació el tractament dels casos d'ovari germinal (cisplatí, etopòsid, bleomicina).

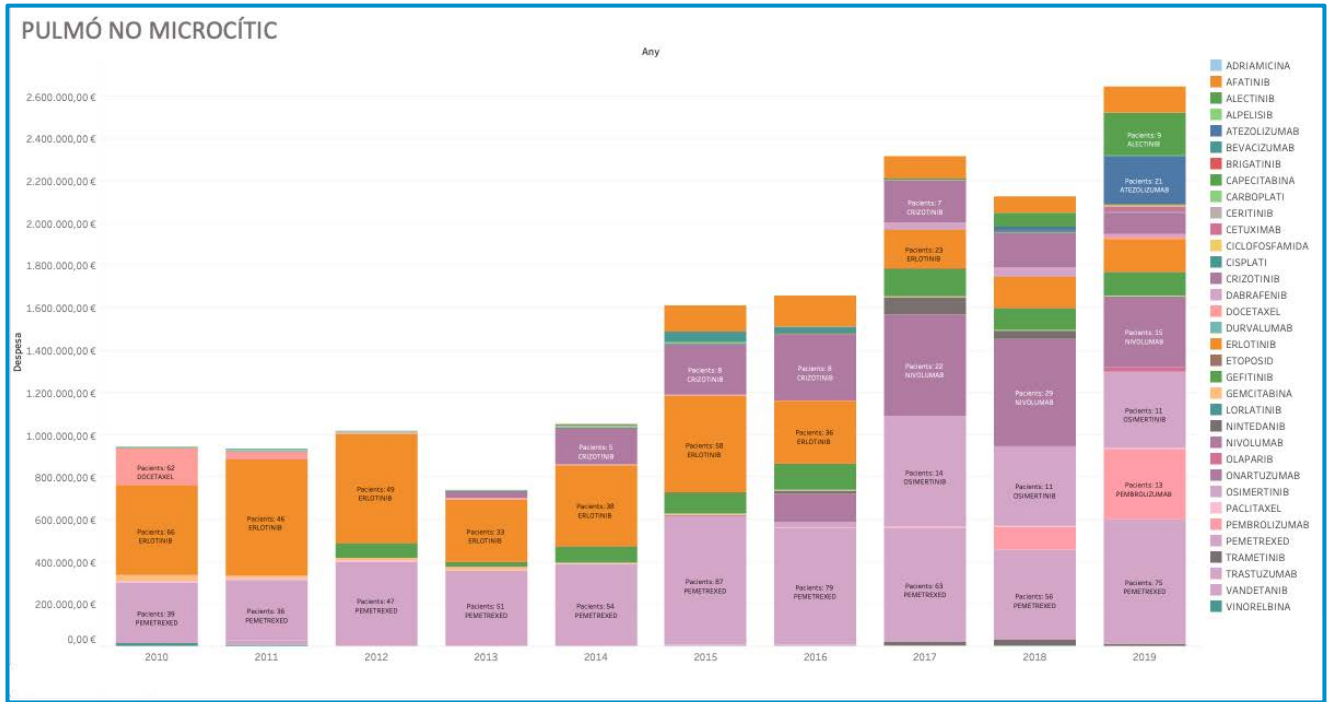


Figura 41. Ús de principis actius per any, pulmó no microcític, entorn assistencial.

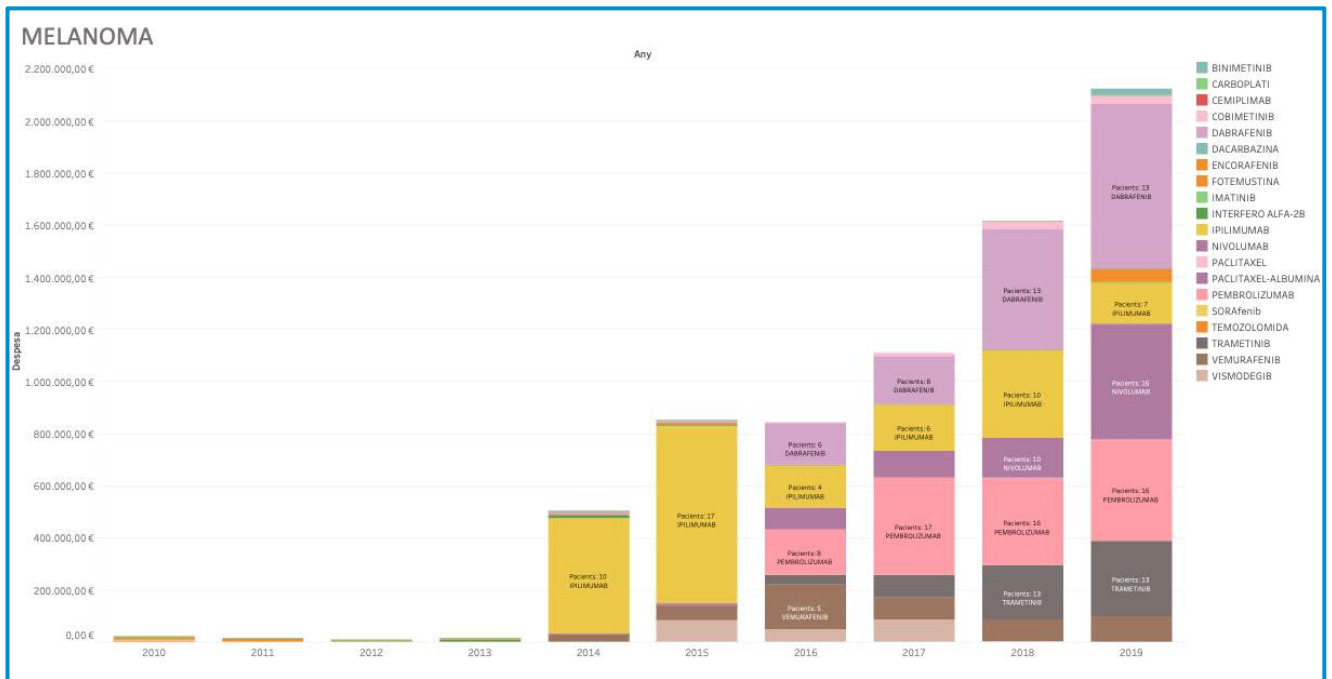


Figura 42. Ús de principis actius per any, melanoma, entorn assistencial.

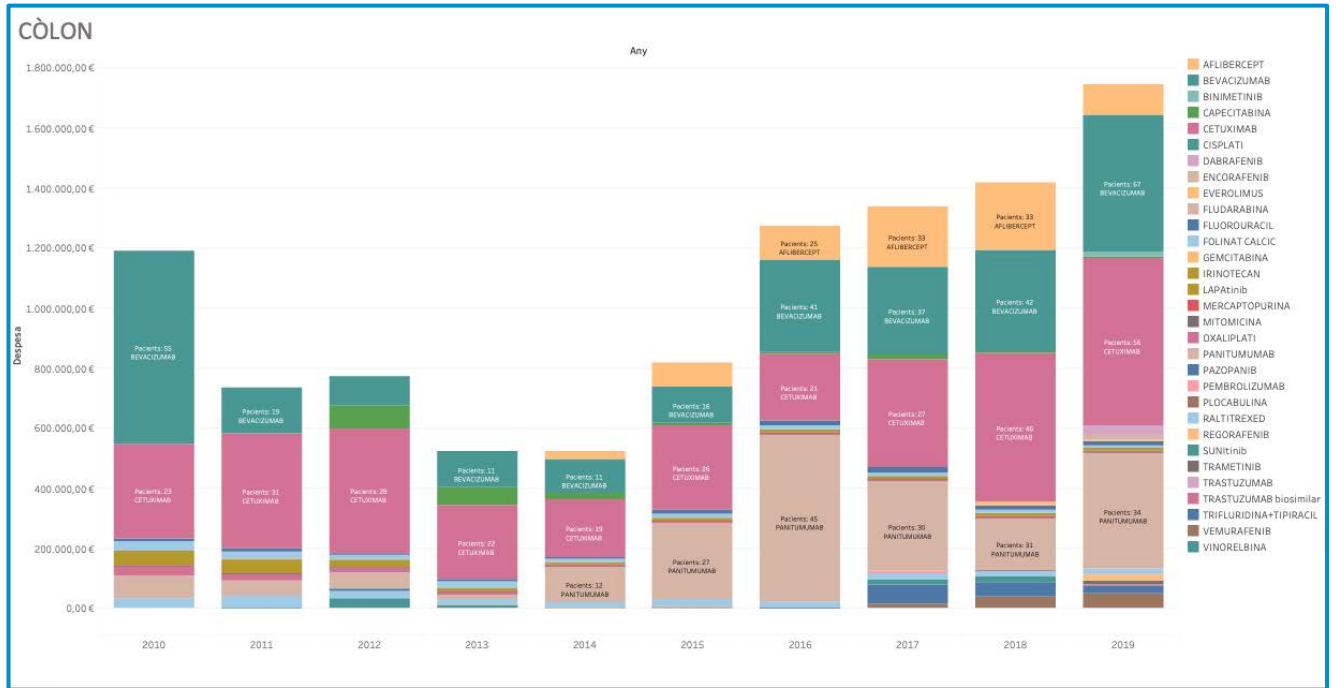


Figura 43. Ús de principis actius per any, còlon, entorn assistencial.

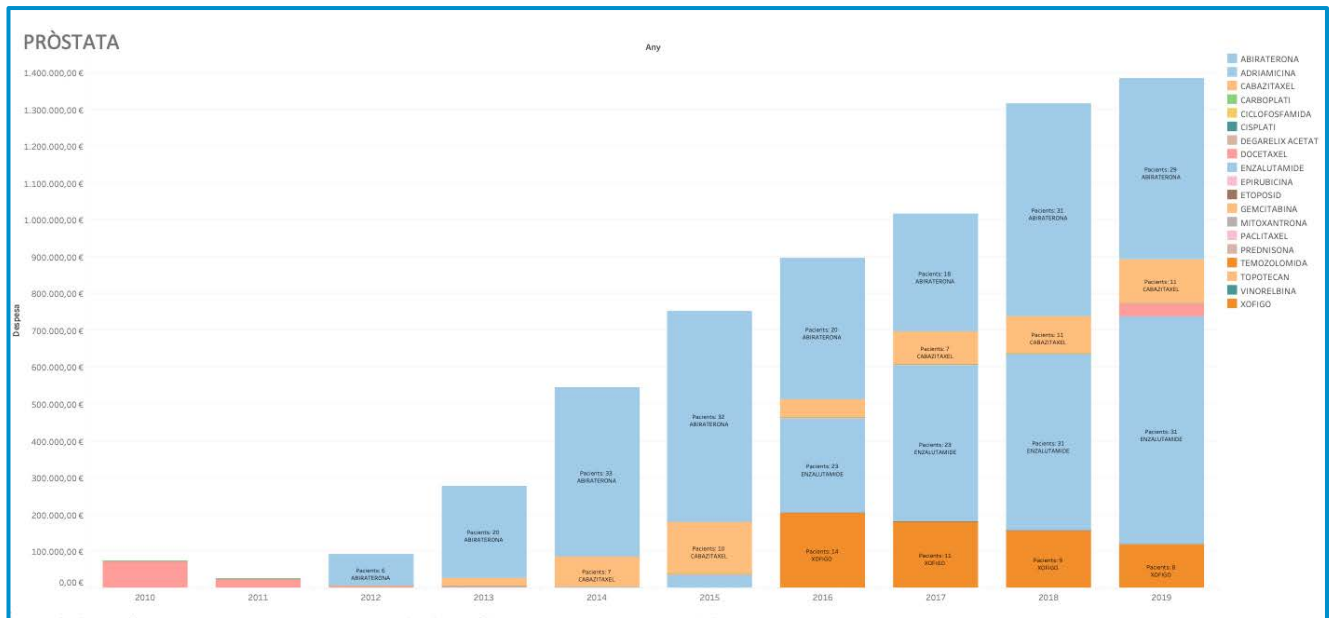


Figura 44. Ús de principis actius per any, pròstata, entorn assistencial.

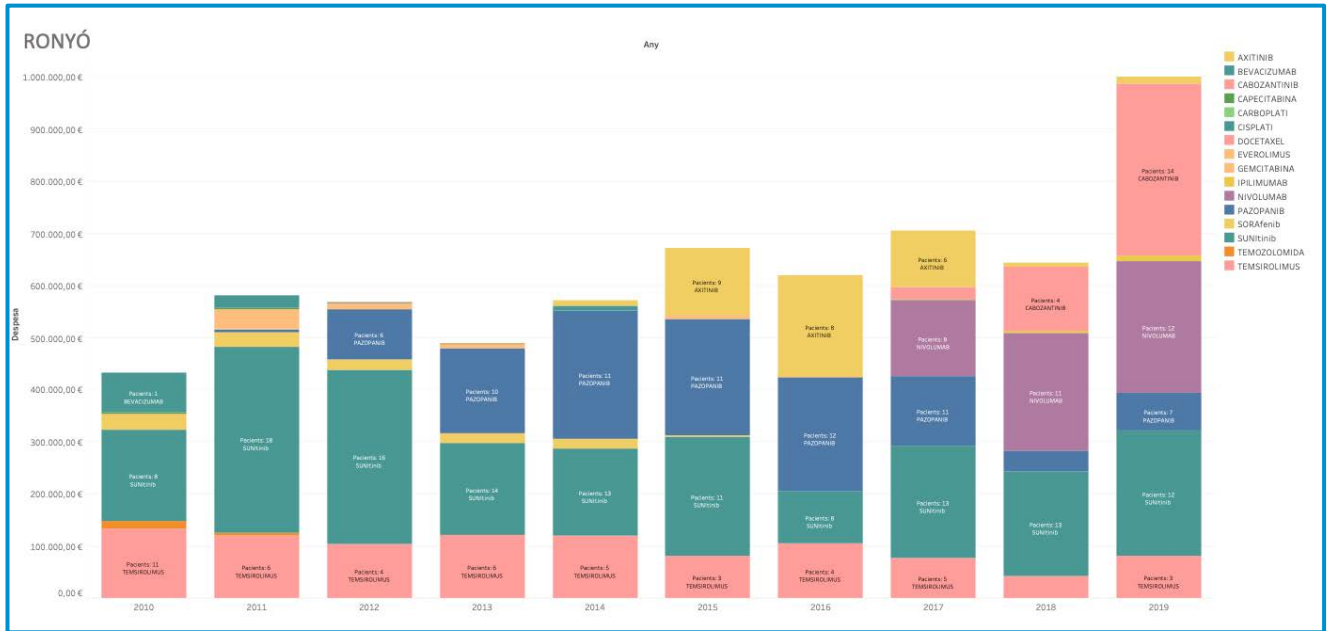


Figura 45. Ús de principis actius per any, ronyó, entorn assistencial.

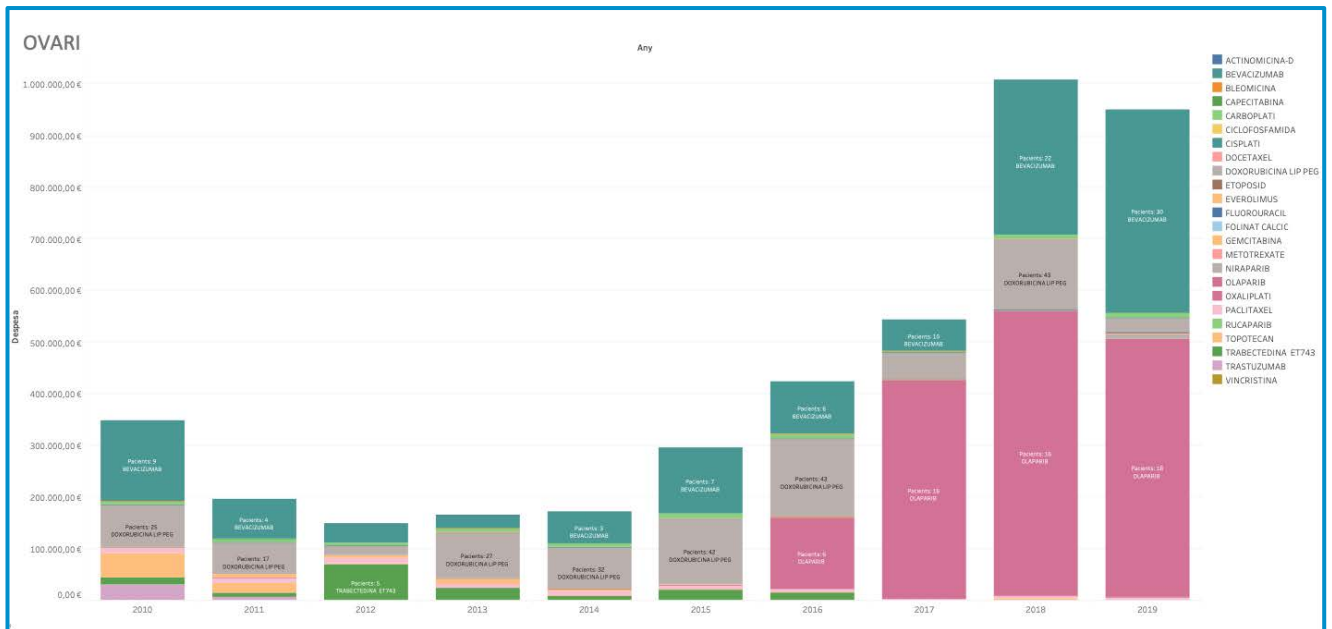


Figura 46. Ús de principis actius per any, ovari, entorn assistencial.

El cost mitjà del tractament complet per pacient de cada patologia és una variable que no mostra una distribució normal, a la taula 23 s'observa una gran dispersió de dades evidenciada per una alta DE. Per tant per conèixer millor la nostra població també es mostra la mediana + rang interquartílic. A la resta de taules es seguirà mostrant la mitjana per ser la dada més comparable tant amb la informació de facturació per hospitals que es difon habitualment per part del CatSalut com en publicacions en l'àmbit. A la figura 47 es mostra el diagrama de caixa on es pot veure la distribució asimètrica d'aquesta variable i la dispersió de les dades en cada localització tumoral.

El cost mitjà anual per pacient a cada localització tumoral es mostra a la taula 24. S'observa que les 11 patologies amb més cost mitjà anual per pacient l'any 2019 són per ordre decreixent melanoma, carcinoma basocel·lular, ronyó, tiroide, tumor neuroendocrí, pròstata, mama, pulmó no microcític, tumor d'origen primari desconegut, sarcoma de parts toves i carcinoma hepàtic. No acaben de ser coincidents amb les 11 patologies que representen el 90% de la despesa: s'observa que les patologies de més despesa però en canvi no es troben entre les de major cost mitjà anual per pacient són ovari, còlon i cavitat oral i orofaringe. A la inversa, les patologies de major cost mitjà per pacient i que no es troben entre les que causen la major despesa són el carcinoma basocel·lular, el tumor d'origen primari desconegut i el carcinoma hepàtic.

El total de les 11 patologies de major cost mitjà per pacient representen el 50% dels pacients tractats l'any 2019. Però 8 d'elles representen només el 8,91% dels pacients tractats, identificant-se com patologies poc prevalents i molt costoses i que requereixen una anàlisi amb major profunditat dels fàrmacs que utilitzen.

L'evolució durant els anys del període d'estudi mostra un augment creixent (figura 48) dels costos per pacient a la majoria de localitzacions tumorals. Entre les que més han experimentat un augment es troben el melanoma (variació del 1.837% des de 1.922 €/pacient l'any 2010 a 37.020 €/pacient l'any 2019), el tumor de pròstata (variació del 371,86%, des de 2.992 €/pacient l'any 2010 a 14.118 €/pacient l'any 2019) i el pulmó no microcític (variació del 136,14%, des de 3.545 €/pacient l'any 2010 a 8.371 €/pacient l'any 2019). Entre els tumors que han vist baixar el cost/pacient es troben el GIST (variació del -78,286%, des de 20.553 €/pacient l'any 2010 a 4.459 €/pacient l'any 2019) i el tumor cerebral (variació del -76,75%, des de 10.415 €/pacient l'any 2010 a 2.421 €/pacient l'any 2019).

Localització tumoral	Mitjana Cost per Pacient	Desviació Estàndard	Localització tumoral	Mediana Cost per Pacient	Percentil (25)	Percentil (75)
GIST	65.316,08 €	76.131,83 €	GIST	32.137,11 €	7.144,49 €	92.223,33 €
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	54.010,66 €	48.387,27 €	CARCINOMA BASOCEL·LULAR	34.368,76 €	27.924,80 €	60.454,62 €
RONYÓ	44.220,62 €	53.655,96 €	RONYÓ	23.507,84 €	9.379,05 €	55.227,89 €
MELANOMA	38.217,79 €	53.175,42 €	MELANOMA	21.057,86 €	1.963,96 €	49.586,83 €
TIROIDE	34.718,38 €	45.864,40 €	TIROIDE	12.546,55 €	2.193,72 €	55.495,20 €
NEUROENDOCRÍ	24.281,36 €	34.655,24 €	NEUROENDOCRÍ	8.020,14 €	296,96 €	40.421,63 €
PRÒSTATA	19.326,03 €	25.771,39 €	PRÒSTATA	9.206,48 €	862,10 €	28.304,19 €
PÀNCREES ENDOCRÍ	13.226,79 €	21.542,88 €	CARCINOMA HEPÀTIC	6.624,99 €	3.377,89 €	15.151,43 €
MAMA	12.487,69 €	28.053,84 €	PÀNCREES ENDOCRÍ	490,48 €	140,00 €	21.043,55 €
CARCINOMA HEPÀTIC	11.864,06 €	14.373,01 €	MESOTELIOMA	7.624,45 €	1.892,74 €	11.700,53 €
SARCOMA PARTS TOVES	11.836,00 €	23.035,05 €	CARCINOMA MERKEL	7.020,00 €	7.020,00 €	7.020,00 €
PULMÓ NO MICROCÍTIC	8.848,43 €	24.371,73 €	MAMA	1.961,67 €	187,13 €	15.204,51 €
MESOTELIOMA	8.556,26 €	8.711,09 €	SARCOMA PARTS TOVES	1.573,19 €	327,61 €	13.022,65 €
CARCINOMA MERKEL	7.020,00 €		SARCOMA KAPOSÍ	4.748,35 €	2.217,52 €	6.410,72 €
ALTRES TUMORS CUTANIS	6.873,70 €	11.202,77 €	CEREBRALS	1.965,12 €	774,21 €	5.931,07 €
OVARI	6.703,18 €	19.285,15 €	PULMÓ NO MICROCÍTIC	759,98 €	150,59 €	7.682,46 €
CÒLON	6.192,61 €	13.500,59 €	ALTRES TUMORS CUTANIS	0,00 €	0,00 €	8.592,08 €
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	6.053,13 €	11.373,66 €	TUMOR NEUROENDOCRÍ	2.065,14 €	2.065,14 €	2.065,14 €
LARINGE/HIPOFARINGE	5.712,56 €	15.535,22 €	CÒLON	627,47 €	210,21 €	5.132,23 €
CEREBRALS	5.671,54 €	9.886,87 €	LARINGE/HIPOFARINGE	75,58 €	31,91 €	5.522,09 €
SARCOMA KAPOSÍ	5.356,58 €	4.556,79 €	SARCOMA EWING	1.961,24 €	644,94 €	2.825,48 €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	5.320,73 €	15.010,10 €	ADRENAL	1.247,02 €	423,04 €	3.541,16 €
RECTE	2.908,65 €	8.007,02 €	OVARI	451,95 €	188,03 €	4.521,55 €
CÈRVIX UTERÍ	2.900,43 €	11.484,58 €	CAVITAT ORAL I OROFARINGE	74,95 €	30,92 €	4.820,47 €

Resultats

Localització tumoral	Mitjana Cost per Pacient	Desviació Estàndard	Localització tumoral	Mediana Cost per Pacient	Percentil (25)	Percentil (75)
ADRENAL	2.717,19 €	3.807,77 €	TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	793,28 €	99,41 €	3.921,17 €
PENIS	2.500,62 €	7.306,04 €	PÀNCREES EXOCRÍ	458,04 €	160,27 €	1.469,78 €
GÀSTRIC	2.498,38 €	9.765,28 €	RECTE	309,99 €	157,25 €	1.325,68 €
SARCOMA EWING	2.382,68 €	2.382,33 €	OSTEOSARCOMA	355,05 €	115,45 €	1.245,55 €
TUMOR NEUROENDOCRÍ	2.065,14 €		VESÍCULA BILIAR	345,25 €	136,74 €	789,89 €
PÀNCREES EXOCRÍ	1.868,46 €	4.487,28 €	GÀSTRIC	243,73 €	55,94 €	833,38 €
PRIMARI DESCONEGUT	1.456,86 €	6.128,90 €	VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	243,31 €	114,64 €	526,15 €
ANAL	1.223,39 €	7.678,59 €	GERMINAL TESTICULAR	365,47 €	74,12 €	436,06 €
OSTEOSARCOMA	904,23 €	1.131,57 €	BUFETA URINÀRIA	199,54 €	99,44 €	433,99 €
BUFETA URINÀRIA	652,94 €	2.698,59 €	PRIMARI DESCONEGUT	194,27 €	92,64 €	356,59 €
VESÍCULA BILIAR	576,57 €	618,30 €	ENDOMETRI	201,70 €	135,91 €	281,70 €
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	493,19 €	1.038,81 €	PENIS	155,98 €	92,20 €	307,26 €
GERMINAL TESTICULAR	471,95 €	1.110,60 €	TIMOMA	119,11 €	80,63 €	249,23 €
ENDOMETRI	445,84 €	1.661,46 €	PULMOÓMICROCÍTIC	125,00 €	57,17 €	231,77 €
PULMÓ MICROCÍTIC	445,25 €	1.733,72 €	RINOFARINGE / CAVUM	109,17 €	64,80 €	176,80 €
RINOFARINGE / CAVUM	227,40 €	440,06 €	ESÒFAG	79,93 €	48,24 €	159,13 €
ESÒFAG	195,50 €	402,45 €	CÈRVIX UTERÍ	39,62 €	27,30 €	178,67 €
TIMOMA	188,80 €	169,24 €	ANAL	61,69 €	42,85 €	112,97 €
TUMOR VESICAL NO INFILTRANT	64,48 €		TUMOR VESICAL NO INFILTRANT	64,48 €	64,48 €	64,48 €
CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI	47,84 €		CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI	47,84 €	47,84 €	47,84 €

Taula 23. Cost mitjà tractament complet/pacient (€) i mediana cost tractament complet/pacient (€) per localització tumoral, entorn assistencial, període 2010-2019.

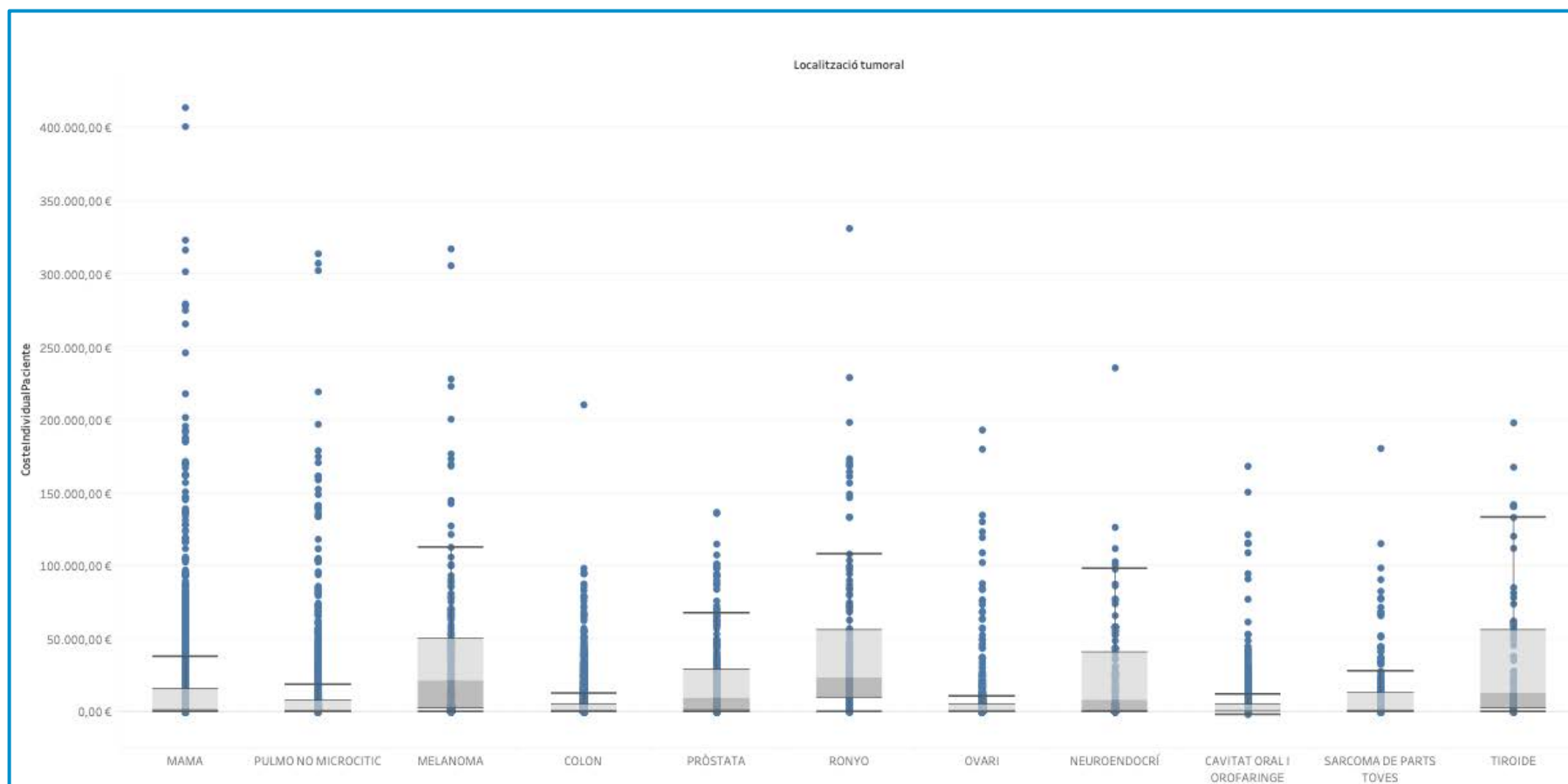


Figura 47. Diagrama de caixa (*boxplot*) cost tractament complet/pacient (€), per localització tumoral, entorn assistencial, període 2010-2019.

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
MELANOMA	1.911 €	928 €	811 €	928 €	20.186 €	28.412 €	25.524 €	24.676 €	29.935 €	37.020 €
CARCINOMA BASOCEL·LULAR						69.264 €	56.561 €	12.888 €	12.888 €	25.776 €
RONYÓ	19.641 €	20.735 €	18.901 €	14.380 €	15.437 €	23.994 €	19.363 €	19.043 €	20.123 €	21.267 €
TIROIDE	40.688 €	33.975 €	8.479 €	6.164 €	12.645 €	23.027 €	20.388 €	14.118 €	17.498 €	16.256 €
NEUROENDOCRÍ	24.782 €	5.458 €	8.550 €	11.358 €	11.914 €	10.872 €	16.484 €	15.599 €	13.683 €	14.492 €
PRÒSTATA	2.992 €	992 €	3.303 €	6.585 €	9.092 €	12.526 €	11.195 €	14.719 €	12.893 €	14.118 €
MAMA	6.290 €	5.111 €	5.284 €	4.847 €	6.002 €	6.414 €	7.870 €	6.938 €	8.833 €	10.112 €
PULMÓ NO MICROCIÍC	3.545 €	4.428 €	4.114 €	3.248 €	4.588 €	5.730 €	6.230 €	9.863 €	8.618 €	8.371 €
PRIMARI DESCONEGUT	172 €	177 €	738 €	463 €	171 €	1.658 €	126 €	304 €	1.594 €	8.228 €
SARCOMA DE PARTS TOVES	10.239 €	4.445 €	2.472 €	4.500 €	3.179 €	4.639 €	7.756 €	6.545 €	15.329 €	7.824 €
CARCINOMA HEPÀTIC	12.221 €	40.195 €	3.404 €	8.965 €	6.082 €		56 €	3.482 €	5.535 €	7.673 €
ALTRES TUMORS CUTANIS										6.874 €
LARINGE/HIPOFARINGE	1.879 €	515 €	35 €	2.411 €	4.463 €	4.968 €	3.142 €	4.407 €	8.373 €	6.837 €
OVARI	3.598 €	1.860 €	1.536 €	1.457 €	1.370 €	2.392 €	3.309 €	4.859 €	7.636 €	5.828 €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	4.486 €	2.407 €	2.314 €	2.902 €	2.954 €	3.302 €	3.954 €	5.695 €	4.375 €	5.581 €
CÒLON	4.541 €	3.086 €	3.016 €	1.898 €	1.943 €	2.725 €	3.649 €	3.895 €	4.091 €	5.475 €
GIST	20.533 €	28.797 €	23.108 €	17.643 €	20.883 €	21.609 €	22.417 €	9.338 €	8.556 €	4.459 €
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	682 €	6.643 €	2.706 €	5.356 €		707 €	8.805 €	2.372 €	4.788 €	4.316 €
CÈRVIX UTERÍ	893 €	693 €	106 €	60 €	1.650 €	859 €	1.481 €	1.184 €	9.187 €	3.968 €
SARCOMA EWING	1.273 €	548 €	1.239 €	600 €	923 €	931 €	2.702 €	789 €	2.191 €	3.208 €
GÀSTRIC	772 €	1.143 €	1.012 €	1.390 €	903 €	1.521 €	1.680 €	2.692 €	2.962 €	3.130 €
RECTE	1.581 €	1.205 €	1.221 €	1.408 €	1.006 €	1.541 €	2.791 €	1.570 €	2.185 €	2.626 €

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PÀNCREES EXOCRÍ	879 €	627 €	572 €	906 €	1.308 €	1.712 €	955 €	1.263 €	1.702 €	2.471 €
CEREBRALS	10.415 €	6.032 €	2.548 €	3.172 €	2.063 €	3.707 €	4.416 €	2.189 €	1.839 €	2.421 €
ANAL	79 €	95 €	108 €	139 €	50 €	56 €	86 €	840 €	5.588 €	2.252 €
BUFETA URINÀRIA	913 €	754 €	353 €	318 €	192 €	179 €	236 €	48 €	184 €	1.319 €
SARCOMA KAPOSI	5.307 €	3.289 €	1.700 €	3.181 €	613 €	4.164 €	2.240 €	6.254 €	634 €	877 €
ENDOMETRI	742 €	223 €	182 €	153 €	151 €	141 €	123 €	142 €	641 €	588 €
GERMINAL TESTICULAR	295 €	233 €	294 €	176 €	553 €	1.587 €	679 €	133 €	213 €	512 €
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	461 €	455 €	511 €	453 €	199 €	165 €	337 €	349 €	246 €	424 €
TIMOMA		110 €	122 €	120 €	52 €	58 €	172 €		89 €	219 €
PÀNCREES ENDOCRÍ	2.311 €	6.408 €	13.820 €	5.013 €	9.309 €	17.201 €	23.747 €	4.475 €	4.661 €	134 €
PULMÓ MICROCÍTIC	841 €	910 €	416 €	168 €	105 €	115 €	182 €	240 €	418 €	115 €
RINOFARINGE / CAVUM	2 €				66 €	72 €	147 €	84 €	531 €	115 €
OSTEOSARCOMA	1.568 €	655 €	124 €	268 €	573 €	1.040 €	1.337 €	2.946 €	1.127 €	98 €
PENIS	11.918 €	146 €		14 €	343 €	49 €	162 €	76 €	140 €	95 €
MESOTELIOMA	6.873 €	7.329 €	5.049 €	5.995 €	4.382 €	4.663 €	4.630 €	5.204 €	8.808 €	85 €
ESÒFAG	273 €	168 €	197 €	105 €	97 €	105 €	89 €	156 €	99 €	80 €
VESÍCULA BILIAR	762 €			1.177 €	123 €	97 €			100 €	78 €
ADRENAL							173 €	243 €	4.747 €	55 €
CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI										48 €
CARCINOMA MERKEL									7.020 €	

Taula 24. Cost mitjà anual/pacient (€) per localització tumoral i any, entorn assistencial.

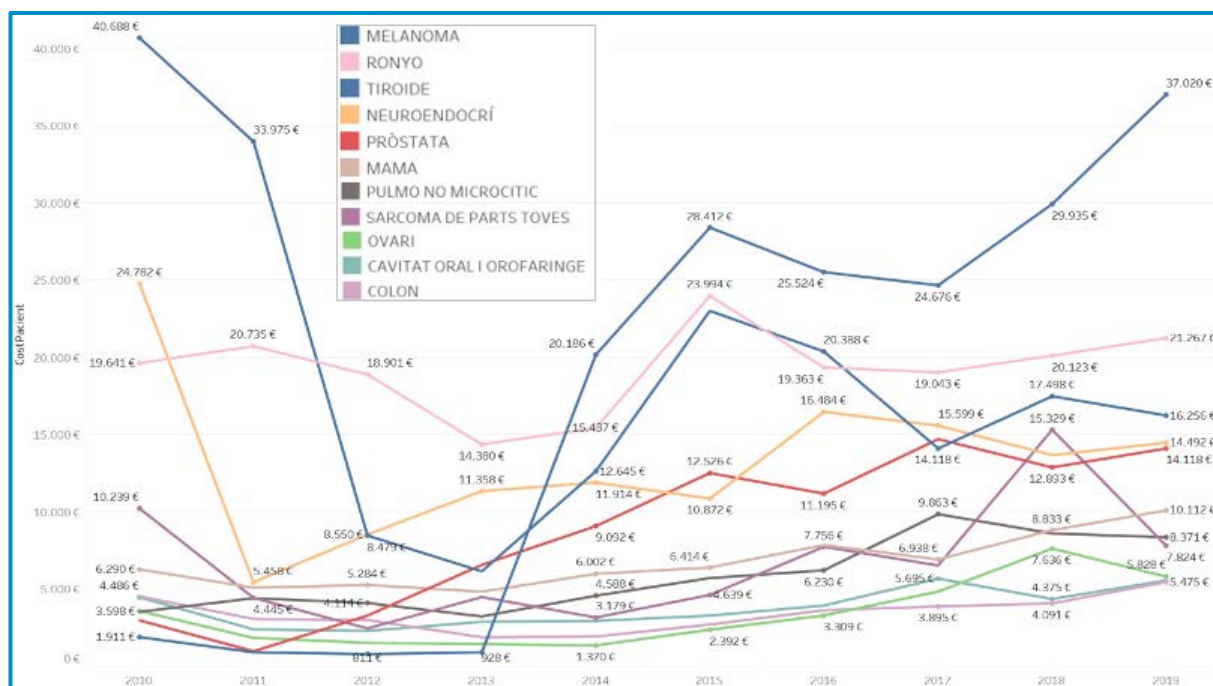


Figura 48. Cost mitjà anual/pacient (€) per localització tumoral (90% despesa) i any, entorn assistencial.

Els següents mapes de calor permeten visualitzar de forma molt comparativa la magnitud de la despesa i cost mitjà per pacient de cada localització tumoral, del tractament complet al llarg de tot el període 2010-2019 (figura 49) i anual de l'any 2019 (figura 51).

Els mapes de calor de les figures 50 i 52 permeten visualitzar la magnitud de la despesa per localització tumoral i tipus de tractament per fase de la malaltia locoregional o avançada, del tractament complet al llarg de tot el període 2010-2019 (figura 50) i anual de l'any 2019 (figura 52).

La localització tumoral que més despesa ha representat en tot el període 2010-2019 és el càncer de mama (41.584.017 € per a 3.330 pacients diferents) i la que ha presentat el tractament complet de cost mitjà per pacient més elevat és el GIST (5.290.602 € per a 81 pacients diferents). Per a l'any 2019 la patologia de major despesa ha estat el càncer de mama (7.371.284 € per a 729 pacients diferents) i la més costosa per pacient el melanoma (2.073.118 € per a 56 pacients diferents).

El pes específic del tipus de tractament per a malaltia locoregional ha estat més rellevant en el càncer de mama, seguit a força distància del melanoma, càncer de pulmó no microcític i colón, tant durant el període de 10 anys com per a l'any 2019.

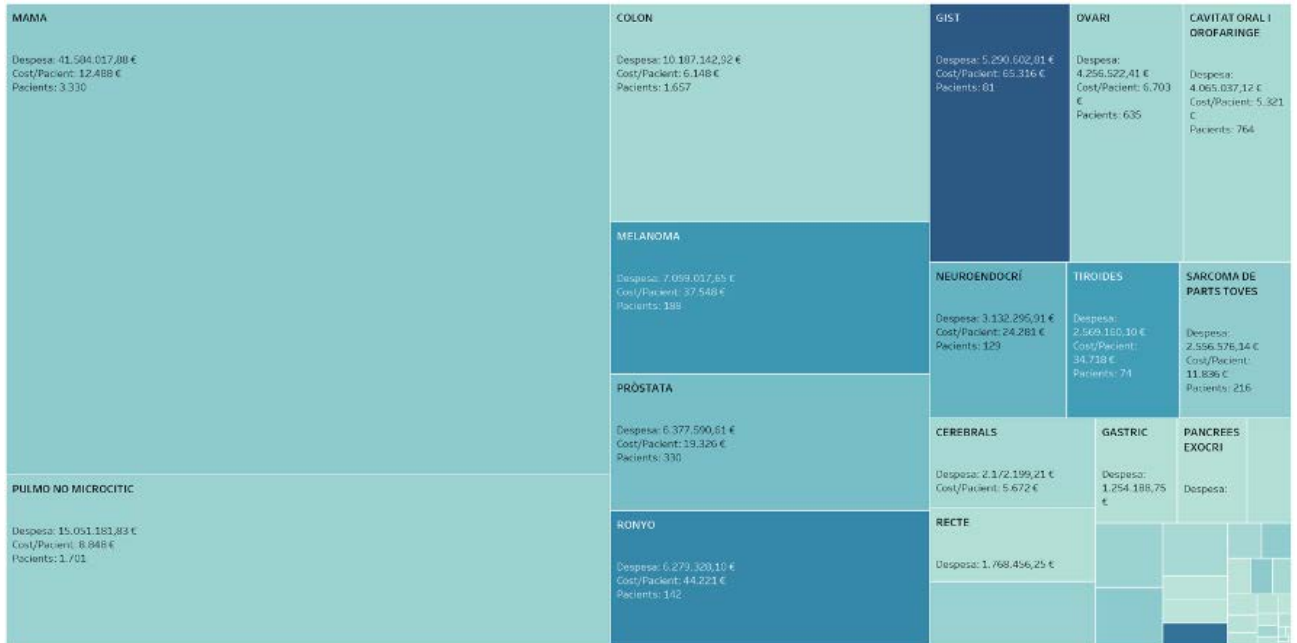


Figura 49. Mapa de calor despesa (€), cost tractament complet/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral, període 2010-2019. (la dimensió del quadre indica la magnitud de la despesa; la intensitat de color del quadre indica la magnitud del cost mitjà/pacient)

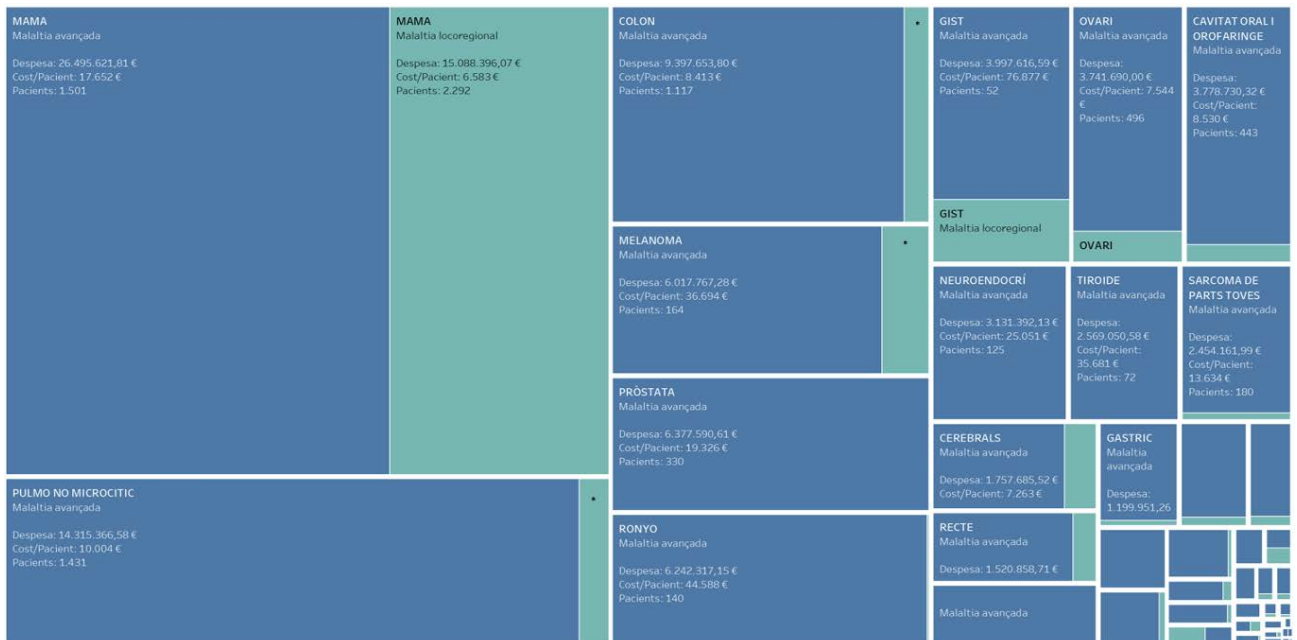


Figura 50. Mapa de calor despesa (€), cost tractament complet/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament, període 2010-2019. (la dimensió del quadre indica la magnitud de la despesa; el color del quadre indica el tipus de tractament)

- *Melanoma malaltia locoregional: Despesa: 1.041.250,37 €, Pacients: 31, Cost/pacient: 33.589 €
- *Còlon malaltia locoregional: Despesa: 798.166,23 €, Pacients: 685, Cost/pacient: 1.165 €
- *Pulmó no microcític malaltia locoregional: Despesa: 735.815,25 €, Pacients: 388, Cost/pacient: 1.896 €



Figura 51. Mapa de calor despesa (€), cost anual/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral, any 2019.
(la dimensió del quadre indica la magnitud de la despesa; la intensitat de color del quadre indica la magnitud del cost mitjà/pacient)

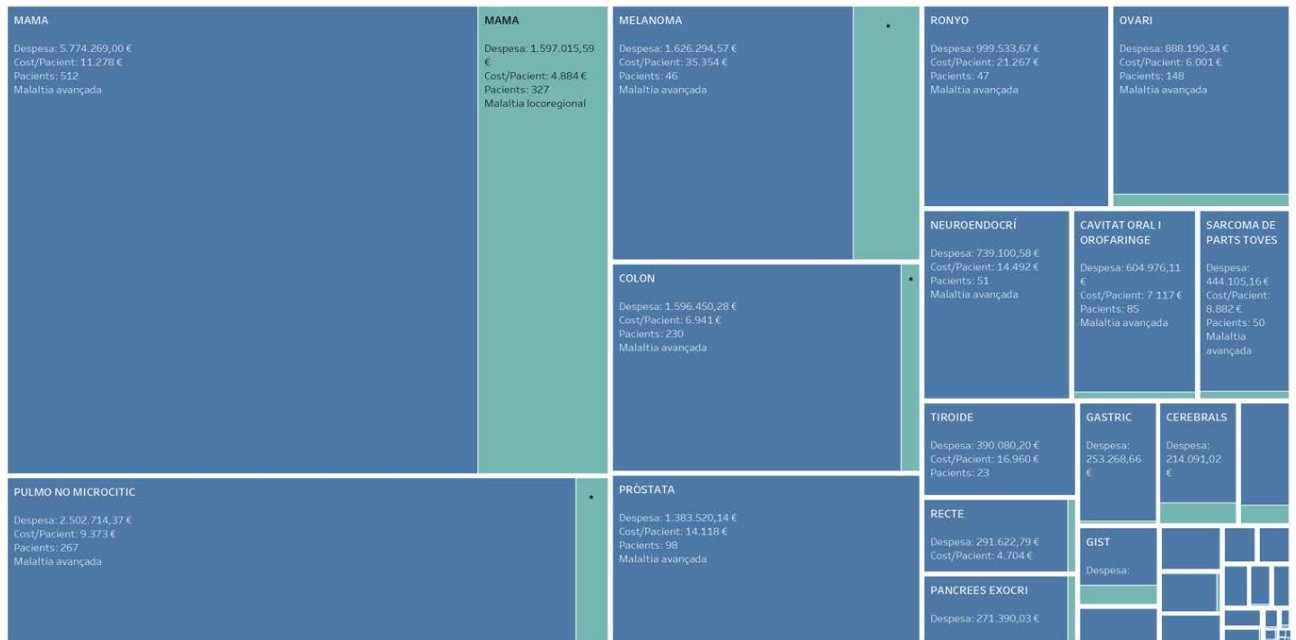


Figura 52. Mapa de calor despesa (€), cost anual/pacient (€) i número de pacients per localització tumoral i tipus de tractament, any 2019.

(la dimensió del quadre indica la magnitud de la despesa; el color del quadre indica el tipus de tractament)

*Melanoma malaltia locoregional: Despesa: 446.823,54 €, Pacients: 12, Cost/pacient: 37.235 €

*Pulmó no microcític malaltia locoregional: Despesa: 142.513,12 €, Pacients: 53, Cost/pacient: 2.689 €

*Còlon malaltia locoregional: Despesa: 111.560,29 €, Pacients: 91, Cost/pacient: 1.226 €

5.1.2 Tractament de suport

5.1.2.1 Antiemètics

La despesa en fàrmacs antiemètics es mostra a la taula 25 i la figura 53. Els fàrmacs utilitzats són els antagonistes selectius dels receptors de la substància P neurocinina NK1 aprepitant per via OR i el seu profàrmac d'administració IV fosaprepitant, els antagonistes selectius dels receptors 5HT-3 ondansetró i tropisetró, i la metoclopramida. En aquestes dades no es reflecteix l'ús dels corticoides, que han tingut sempre un paper rellevant com antiemètics en la fase aguda i en la retardada, però amb baixa repercussió en la despesa global d'aquest tractament de suport. La despesa en tot el període ha estat de 1.071.755 €, amb variacions anuals entre -45,78% i el 26,15%, amb una disminució de despesa del 2019 respecte el 2010 del -76,6%. Les oscil·lacions en despesa d'aquest grup de tractament han estat molt condicionades per l'aparició dels genèrics dels fàrmacs anti-5HT-3, la incorporació dels inhibidors anti-NK1 i l'aparició del genèric de l'aprepitant més recentment.

5.1.2.2 Eritropoetines

Els factors estimuladors de l'eritropoesi utilitzats en el període d'estudi es detallen a la taula 26 i la figura 54. La despesa en eritropoetines per a tot el període d'estudi ha estat de 1.461.773 €. Hi ha hagut disminucions al llarg de tot el període en número de pacients tractats (variació del 2019 en relació al 2010 del -10,87%), de la despesa associada (variació del -66,57%) i del cost mitjà per pacient (variació del -62,50%).

Els biosimilars d'eritropoetines s'han començat a utilitzar l'any 2019. Per al tractament de l'anèmia simptomàtica en pacients amb tumors sòlids oncològics tractats amb quimioteràpia al nostre centre s'ha utilitzat habitualment la darbepoetina, amb introducció del biosimilar de l'eritropoetina alfa al 2019. Durant l'any 2019 l'ús del biosimilar ha suposat un 31,71% dels pacients tractats amb eritropoetines, però només un 9,09% de la despesa (veure figura 54).

5.1.2.3 Factors estimulants de colònies de granulòcits (G-CSFs)

L'ús de factors estimulants de colònies de granulòcits al centre es mostra a la taula 27 i la figura 55. En tot el període d'estudi ha suposat una despesa de 2.081.554 €, que representa un 36,19% de la despesa de tot el tractament de suport. Els principis actius han estat filgrastim (30,91% de la despesa i 81,66% dels pacients) i pegfilgrastim (69,09% de la despesa i 18,34% dels pacients). El cost mitjà per pacient tractat ha estat l'any 2019 de 105 €/pacient, amb diferències molt rellevants entre filgrastim 94 €/pacient i pegfilgrastim 1.129 €/pacient. La variació al llarg dels anys del patró d'ús dels dos principis actius del 2019 en relació al 2010 ha

estat d'una disminució de la despesa del 33,66% per al filgrastim amb un augment del número de pacients del 127,17%, i una disminució de la despesa del 98,21% per al pegfilgrastim però amb una també corresponent disminució de pacients del 97,88%.

L'ús del filgrastim biosimilar s'ha introduït l'any 2017. La despesa en G-CSFs en els tres anys 2017-2019 respecte el mateix període anterior 2014-2016 s'ha vist reduïda en un 73,23%. En el període 2017-2019 la despesa ha estat molt similar per al filgrastim original i per al biosimilar (50,09% i 49,91% respectivament) però amb un número molt més alt de pacients tractats amb el biosimilar (75,98% i 24,02% respectivament) (figura 55).

5.1.2.4 Hipocalcemiants

Els hipocalcemiants utilitzats, àcid zoledrònic i denosumab, es mostren a les taules 28 i 29 i les figures 56 i 57.

La despesa en àcid zoledrònic per al període 2011-2019 ha estat de 640.306 €. El cost mitjà per pacient ha variat des de 1.480 €/pacient l'any 2011 a 51 €/pacient l'any 2019.

El denosumab es va començar a utilitzar l'any 2013, en el període 2013-2019 la despesa en aquest hipocalcemiament ha estat de 496.521 €. El cost mitjà per pacient ha variat des de 2.600 €/pacient l'any 2013 a 1.500 €/pacient l'any 2019.

A la taula 30 es descriu el cost mitjà del tractament complet per pacient als fàrmacs descrits com a tractament de suport per als què s'ha disposat del càlcul del cost per a tots els pacients durant tots els anys d'utilització dels mateixos. La mostra no presenta una distribució normal (elevada desviació estàndard) i s'ha representat la dispersió en un diagrama de caixa a la figura 58.

Principi Actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
APREPITANT	56.212 €	54.632 €	66.266 €	87.044 €	79.821 €	66.154 €	50.130 €	31.160 €	24.846 €	20.252 €
FOSAPREPITANT				6.438 €	9.915 €	13.836 €	38.034 €	37.512 €	30.309 €	33.483 €
METOCLOPRAMIDA	4.423 €	4.034 €	3.267 €	2.145 €	1.532 €	1.469 €	1.574 €	1.617 €	1.179 €	1.309 €
ONDANSETRON	10.113 €	14.703 €	9.415 €	5.502 €	5.870 €	4.547 €	20.935 €	3.574 €	3.520 €	4.071 €
TROISETRON	181.850	75.777 €	1.916 €	884 €	487 €					
Total	252.598	149.146	80.865 €	102.012	97.625 €	86.005 €	110.673 €	73.862 €	59.853 €	59.115 €
Variació respecte any anterior		-40,96%	-45,78%	26,15%	-4,30%	-11,90%	28,68%	-33,26%	-18,97%	-1,23%

Taula 25. Antiemètics, despesa (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.

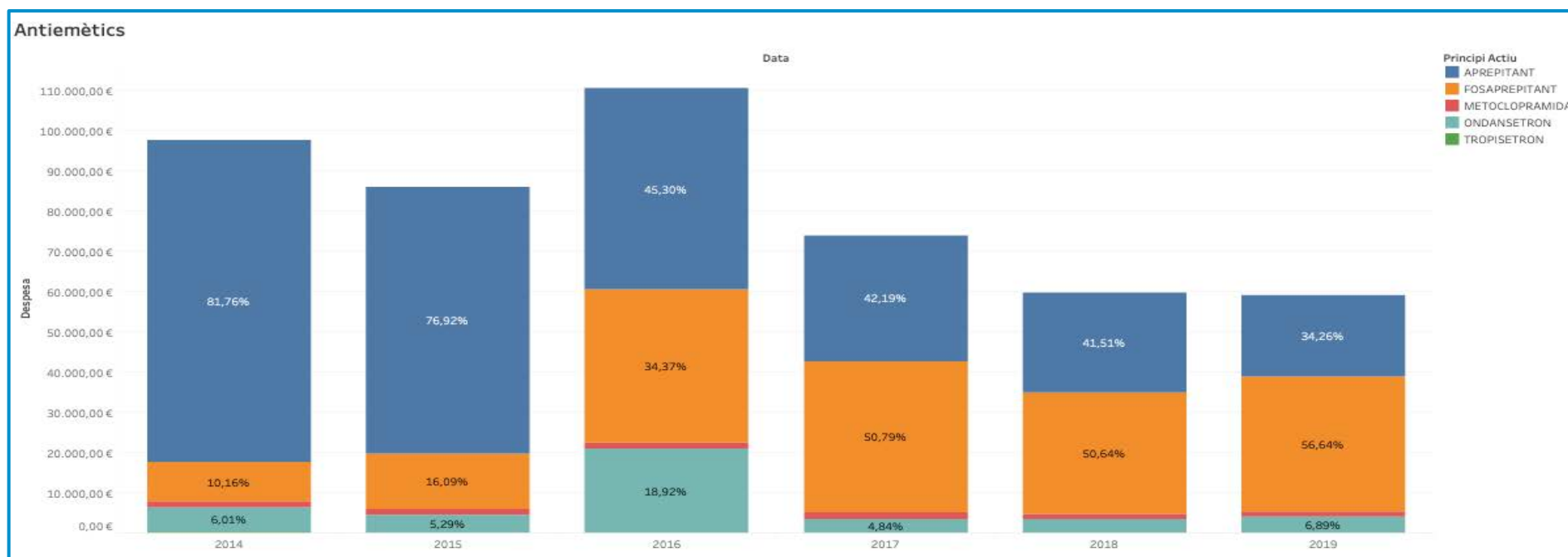


Figura 53. Antiemètics, despesa (€) i percentatge, per principi actiu i any, entorn assistencial.

Principi actiu		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
DARBEPOETINA ALFA	Despesa	182.782 €	261.803 €	220.567 €	132.728 €	105.447 €	140.141 €	126.266 €	142.798 €	88.147 €	55.539 €
	Pacients	92	91	95	86	76	71	85	77	64	60
	Cost/pacient	1.987 €	2.877 €	2.322 €	1.543 €	1.387 €	1.974 €	1.485 €	1.855 €	1.377 €	926 €
ERITROPOETINA ALFA (BIOSIMILAR)	Despesa										5.554 €
	Pacients										26
	Cost/pacient										214 €
Total	Despesa	182.782 €	261.803 €	220.567 €	132.728 €	105.447 €	140.141 €	126.266 €	142.798 €	88.147 €	61.093 €
	Pacients	92	91	95	86	76	71	85	77	64	82
	Cost/pacient	1.987 €	2.877 €	2.322 €	1.543 €	1.387 €	1.974 €	1.485 €	1.855 €	1.377 €	745 €

Taula 26. Eritropoetines, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.

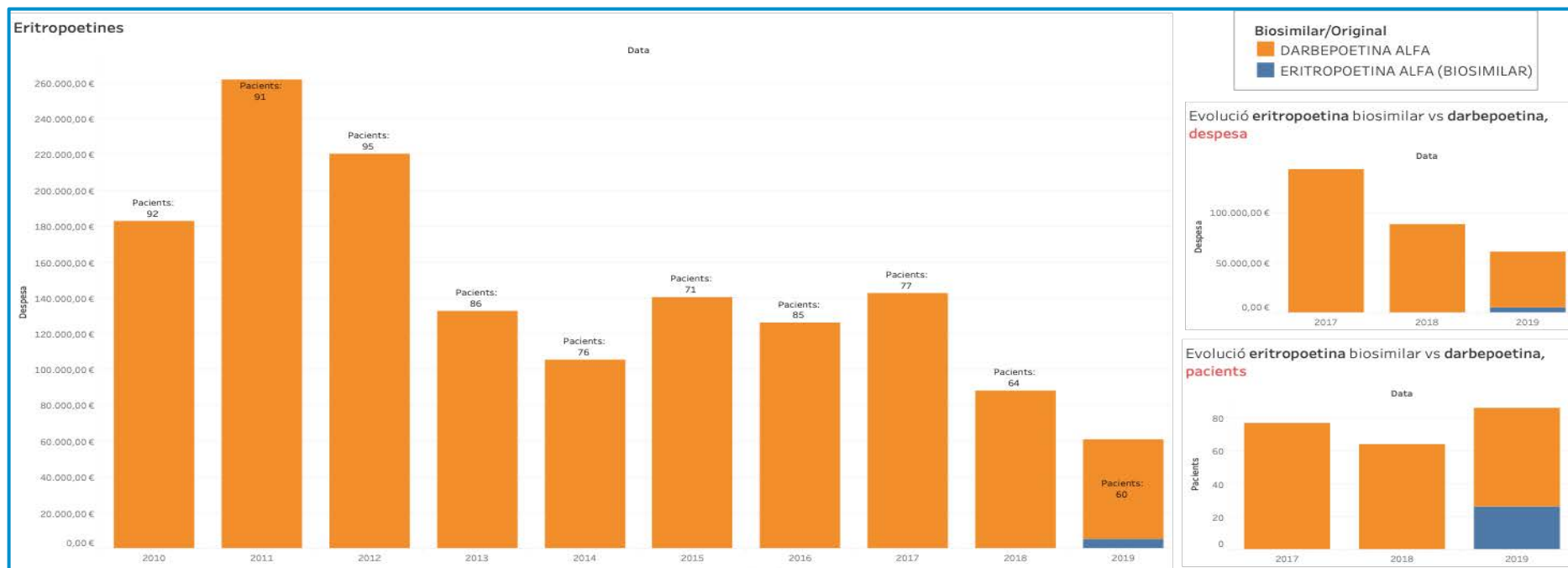


Figura 54. Eritropoetines, despesa (€) i número de pacients, darbepoetina vs eritropoetina biosimilar, per any, entorn assistencial.

Principi actiu		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
FILGRASTIM	Despesa	59.395 €	84.344 €	76.195 €	64.263 €	87.325 €	72.815 €	69.368 €	58.979 €	31.330 €	39.405 €
	Pacients	184	182	269	240	295	283	285	335	336	418
	Cost/pacient	323 €	463 €	283 €	268 €	296 €	257 €	243 €	176 €	93 €	94 €
PEGFILGRASTIM	Despesa	523.207 €	252.478 €	301.136 €	28.732 €	52.240 €	126.343 €	137.637 €	10.625 €	1.224 €	4.514 €
	Pacients	189	106	136	35	28	61	65	10	1	4
	Cost/pacient	2.768 €	2.382 €	2.214 €	821 €	1.866 €	2.071 €	2.117 €	1.063 €	1.224 €	1.129 €
Total	Despesa	582.602 €	336.822 €	377.331 €	92.995 €	139.564 €	199.158 €	207.005 €	69.604 €	32.554 €	43.919 €
	Pacients	327	254	351	265	313	325	341	342	336	418
	Cost/pacient	1.782 €	1.326 €	1.075 €	351 €	446 €	613 €	607 €	204 €	97 €	105 €

Taula 27. Factors estimulants de colònies de granulòcits, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per principi actiu i any, entorn assistencial.

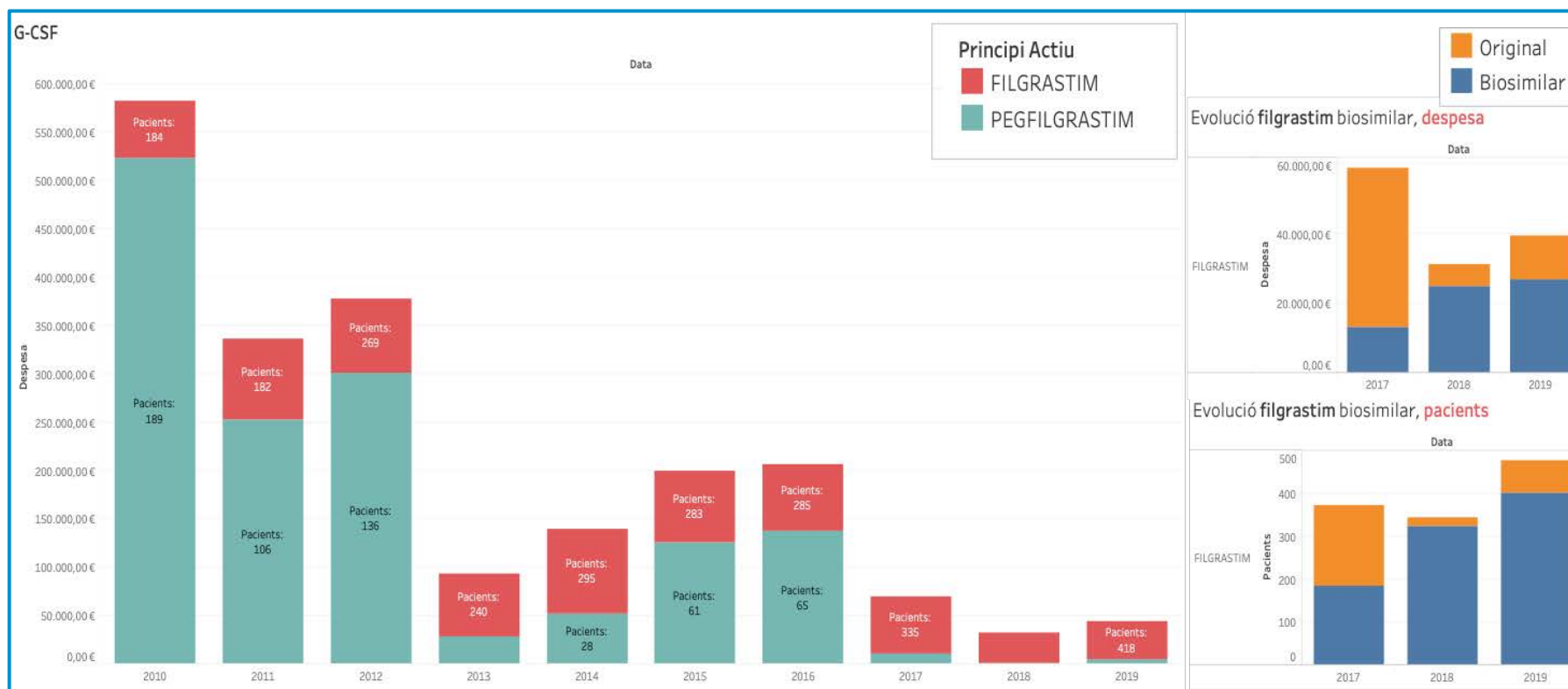


Figura 55. Factors estimulants de colònies de granulòcits, despesa (€) i número de pacients, filgrastim original vs biosimilar, per any, entorn assistencial.

Zoledrònic	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Despesa	195.329 €	224.430 €	120.942 €	24.729 €	18.355 €	21.509 €	14.184 €	12.095 €	8.733 €
Pacients	132	175	215	304	281	262	258	227	170
Cost/pacient	1.480 €	1.282 €	563 €	81 €	65 €	82 €	55 €	53 €	51 €

Taula 28. Àcid zoledrònic, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per any, entorn assistencial.

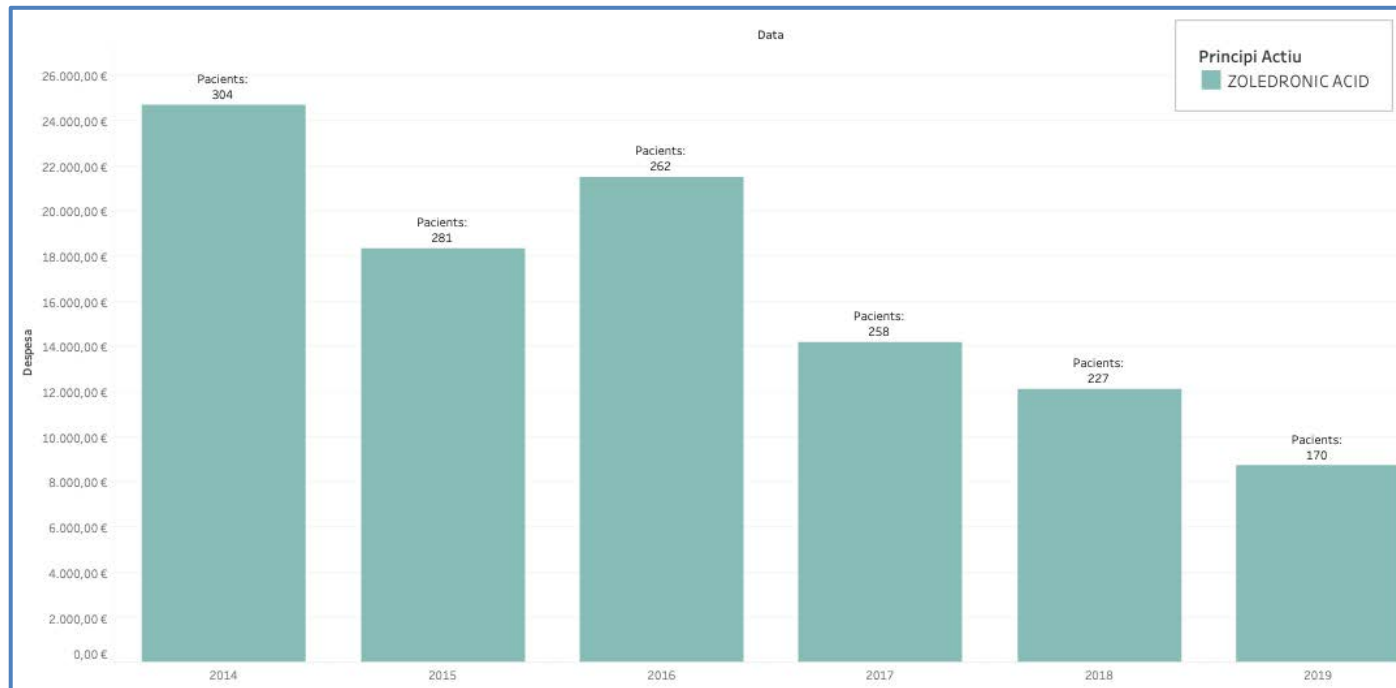


Figura 56. Àcid zoledrònic, despesa (€) i número de pacients per any, entorn assistencial.

Denosumab	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Despesa	5.199,37 €	11.784 €	43.628 €	100.104 €	102.057 €	103.984 €	134.964 €
Pacients	2	12	24	61	64	73	90
Cost/pacient	2.599,68 €	982 €	1.818 €	1.641 €	1.595 €	1.424 €	1.500 €

Taula 29. Denosumab, despesa (€), número de pacients i cost mitjà anual/pacient (€) per any, entorn assistencial.

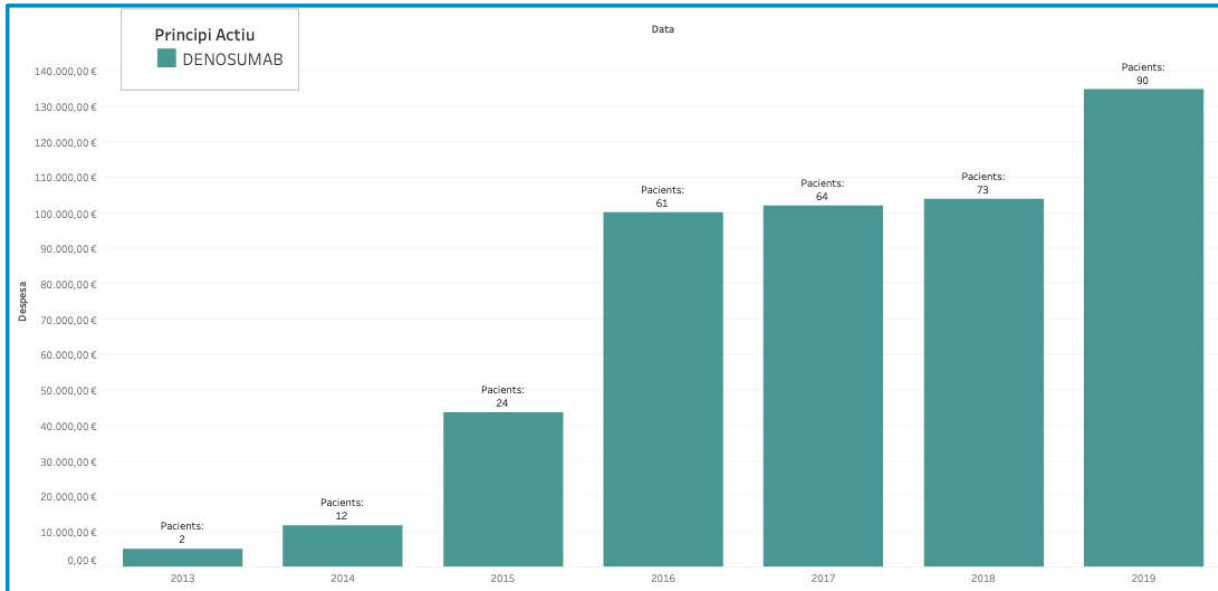


Figura 57. Denosumab, despesa (€) i número de pacients per any, entorn assistencial.

Principi Actiu	Mitjana Cost per Pacient	Desviació estàndard
DARBEPOETINA ALFA	2.327 €	3.515 €
DENOSUMAB	2.917 €	2.899 €
ERITROPOETINA ALFA (BIOSIMILAR)	214 €	142 €
FILGRASTIM	282 €	388 €
PEGFILGRASTIM	2.529 €	2.161 €

Taula 30. Tractaments de suport, cost tractament complet/pacient (€), per principis actius, entorn assistencial, període 2010-2019.

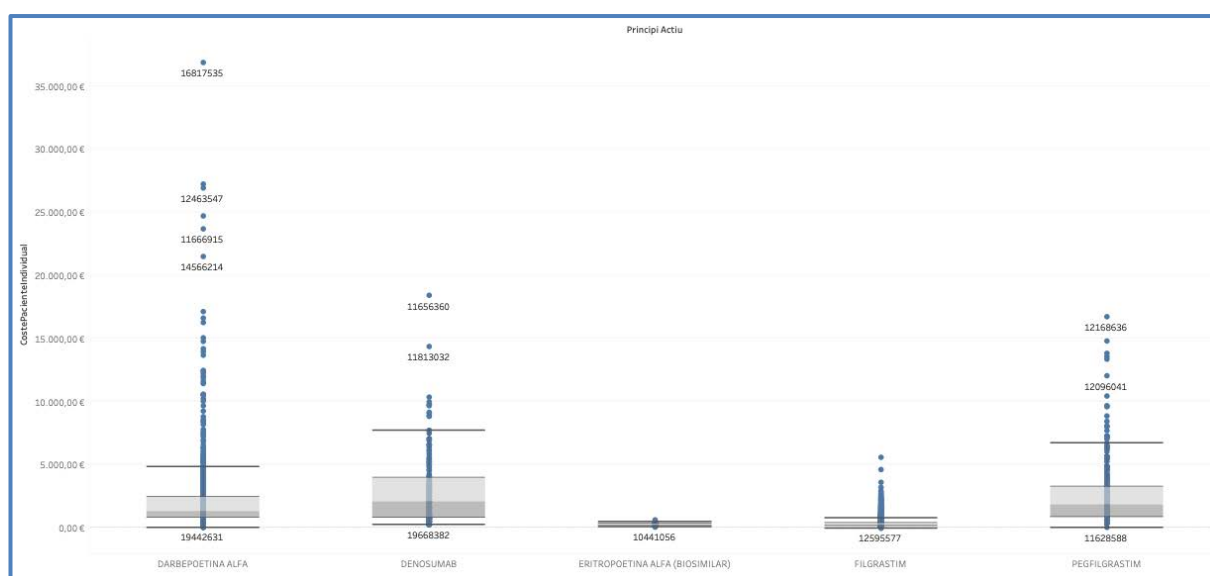


Figura 58. Diagrama de caixa (*boxplot*) tractaments de suport, cost tractament complet/pacient (€), per principis actius, entorn assistencial, període 2010-2019.

5.2 Anàlisi despesa entorn RSB

Es presenten les dades de l'anàlisi comparativa de la despesa facturada i acceptada pel CatSalut dels 8 hospitals de la RSB identificats de similar nivell de complexitat i similar tipologia del servei d'oncologia, per als 125 principis actius facturables, per a cada any, del període d'estudi 2010-2019. Les següents taules i gràfics ordenen els centres pel seu nivell de complexitat, i dins de cada nivell per la seva dimensió en població oncològica atesa.

5.2.1 Número de pacients

El número de pacients es mostren a la taula 31 i la figura 59. El total de la població oncològica amb MHDA d'oncologia facturada per aquests centres és de 120.207 pacients en tot el període d'estudi. L'HUVH amb 22.066 pacients és el centre individual amb més pacients facturats (l'hospital A comprèn una àrea d'influència i factura la MHDA d'oncologia d'una xarxa de 9 hospitals). La població oncològica de l'entorn assistencial atesa a l'HUVH representa el 18% de la població oncològica atesa per aquests centres de la RSB.

Es detecta un augment progressiu dels pacients tractats. Per al total de la població seleccionada l'augment del 2019 en relació al 2010 és del 74% (del 64% per a l'HUVH). Hi ha un especial increment els anys 2018 i 2019, per a l'HUVH va ser un 28% respecte els dos anys previs. Es detecta una disminució sensible del número de pacients de l'any 2011 respecte l'anterior 2010 als hospitals HUVH, B F i G. Per a l'HUVH aquesta reducció va ser del 2,29%.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Hospital Vall Hebron	1.831	1.789	1.986	1.970	1.979	2.120	2.218	2.345	2.825	3.003
Hospital A (nivell 7)	1.852	2.073	2.513	2.853	2.971	3.155	3.304	3.436	4.041	4.487
Hospital B (nivell 7)	1.036	986	1.102	1.136	1.252	1.455	1.441	1.531	1.771	1.823
Hospital C (nivell 6)	1.276	1.327	1.391	1.445	1.455	1.553	1.532	1.722	1.955	2.177
Hospital D (nivell 6)	1.205	1.201	1.245	1.267	1.187	1.250	1.397	1.342	1.419	1.648
Hospital E (nivell 5)	894	900	967	941	897	962	1.090	1.163	1.211	1.366
Hospital F (nivell 5)	866	845	877	880	917	901	965	922	987	991
Hospital G (nivell 5)	430	358	401	468	494	521	517	581	761	856

Taula 31. Número de pacients per hospital i any, RSB, període 2010-2019.

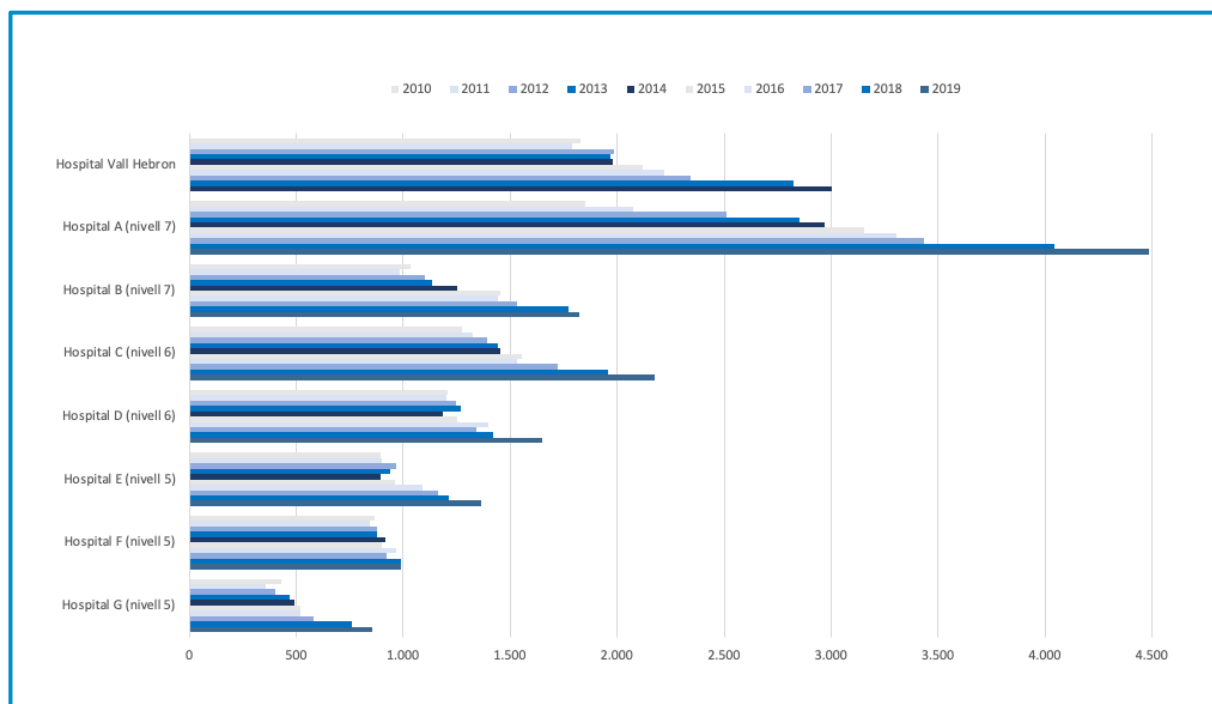


Figura 59. Número de pacients per hospital i any, RSB, període 2010-2019.

5.2.2 Despesa

A la taula 32 i la figura 60 es mostra la despesa facturada en MHDA d'oncologia pels centres seleccionats i acceptada pel CatSalut. En el període 2010-2019 la despesa total facturada és de 821.325.264 €, dels quals l'HUVH va facturar 143.550.202 € (16%). Aquesta situació es manté similar durant els anys analitzats (20% de la facturació l'any 2010, 18% l'any 2019).

Es detecta una menor facturació l'any 2011 en relació a l'any anterior 2010 per a tots els centres analitzats. En el cas de l'HUVH aquesta variació és una reducció del 32,62% i per al total de la població seleccionada la reducció és del 21,13%.

La facturació augmenta progressivament durant el període, la variació del 2019 en relació al 2010 és un increment del 98,8% per a l'HUVH i del 123,7% per al total de la població seleccionada (HUVH augmenta la despesa en un 24,9% menys que el que augmenta en el total de la població seleccionada de la RSB).

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Hospital Vall Hebron	12.799.115€	8.624.507€	8.335.400€	7.312.313€	8.949.196€	12.319.498€	14.318.845€	16.438.700€	20.008.002€	25.444.627€
Hospital A (nivell 7)	12.365.934€	10.823.678€	11.841.744€	15.147.360€	18.575.997€	20.785.272€	24.303.188€	27.124.272€	32.649.965€	35.700.699€
Hospital B (nivell 7)	7.889.879€	6.197.209€	6.371.933€	5.928.962€	7.021.604€	8.379.702€	10.260.366€	12.577.193€	15.697.601€	17.601.470€
Hospital C (nivell 6)	9.295.483€	7.812.701€	7.965.267€	8.603.880€	10.400.499€	11.028.451€	12.411.529€	16.298.291€	20.080.155€	23.412.041€
Hospital D (nivell 6)	9.782.110€	7.894.861€	6.723.929€	6.170.843€	6.281.937€	7.534.697€	10.948.910€	11.961.057€	14.340.213€	14.918.880€
Hospital E (nivell 5)	5.100.613€	4.032.397€	4.107.654€	4.643.302€	5.006.312€	5.900.401€	8.050.703€	9.148.166€	9.999.870€	11.799.053€
Hospital F (nivell 5)	4.959.219€	3.748.468€	3.914.827€	4.113.841€	4.490.259€	6.072.497€	6.295.840€	6.927.681€	8.625.704€	9.679.507€
Hospital G (nivell 5)	2.169.675€	1.629.148€	1.651.160€	2.129.128€	2.164.200€	2.292.766€	2.829.479€	3.609.885€	5.169.279€	5.404.265€

Taula 32. Despesa (€) per hospital i any, RSB, període 2010-2019.

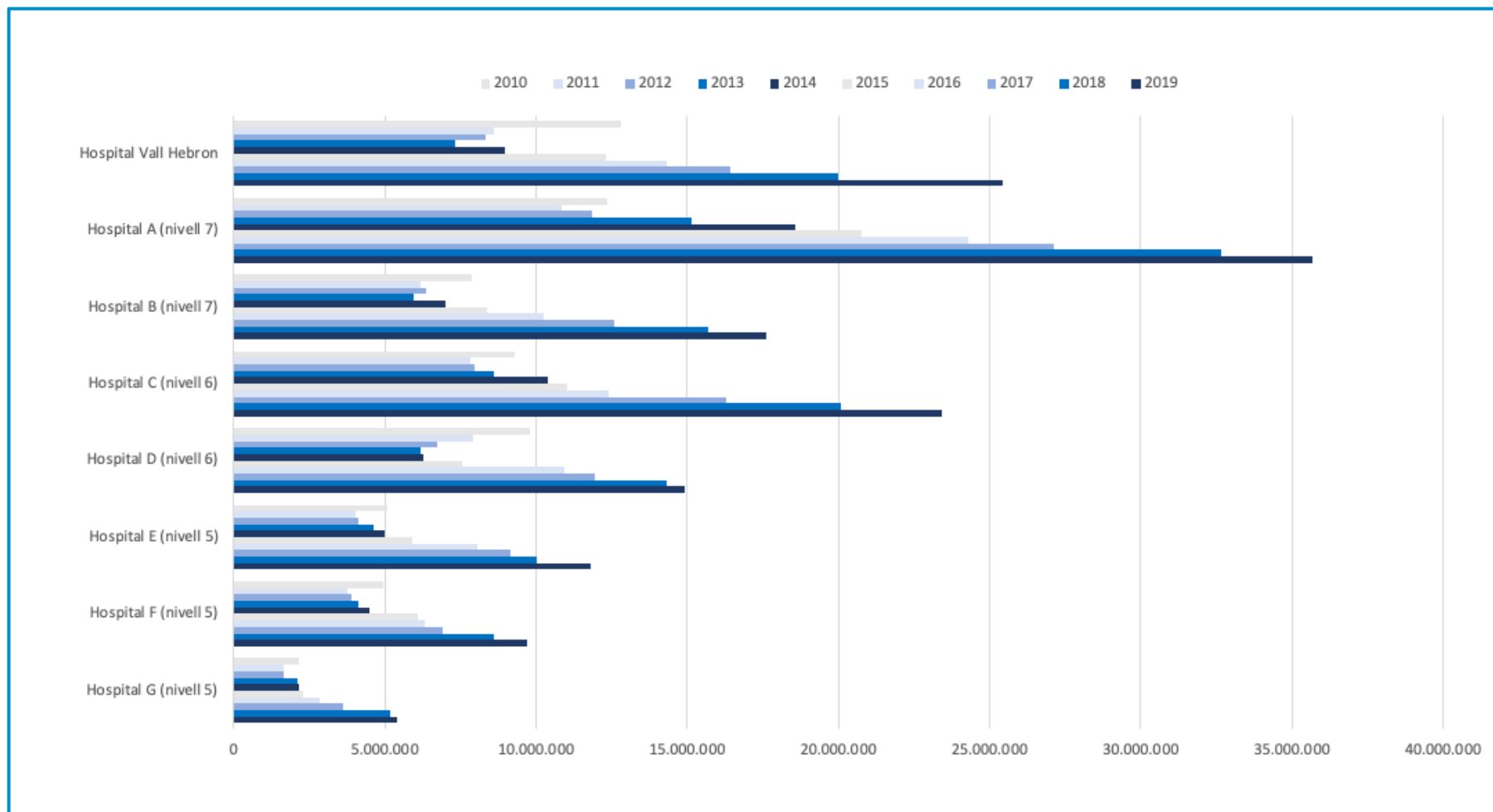


Figura 60. Despesa (€) per hospital i any, RSB, període 2010-2019.

5.2.3 Cost mitjà per pacient

El cost mitjà per pacient, per a cada any del període d'estudi, es mostra a la taula 33. S'observa un augment del cost mitjà per pacient del 2019 en relació al 2010 del 21,22% per a l'HUVH i del 32,22% per al total de la població seleccionada. En la comparació del 2019 en relació al 2011, la variació és un increment del 75,75% per a l'HUVH i del 67,1% per al total de la població seleccionada.

Quant a la comparativa de cost mitjà per pacient entre els centres (taula 34 i figura 61):

- El cost mitjà per pacient de l'HUVH és sempre inferior a la mitjana dels costos mitjans dels hospitals seleccionats (excepte l'any 2010 amb un increment del 5%, la resta d'anys els decrements oscil·len des del 4% al 24%)
- L'HUVH respecte la resta d'hospitals de nivell 7 i 6 està sempre amb un cost mitjà per pacient inferior (en 37 de les 40 comparacions, excepte 3 d'elles: l'Hospital A els anys 2010 i 2019 i molt igualat a l'hospital B l'any 2015)
- Els hospitals del nivell 5 es troben en general per sota de la mitjana del cost mitjà per pacient dels centres seleccionats

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Hospital Vall Hebron	6.990€	4.821€	4.197€	3.712€	4.522€	5.811€	6.456€	7.010€	7.082€	8.473€
Hospital A (nivell 7)	6.677€	5.221€	4.712€	5.309€	6.252€	6.588€	7.356€	7.894€	8.080€	7.956€
Hospital B (nivell 7)	7.616€	6.285€	5.782€	5.219€	5.608€	5.759€	7.120€	8.215€	8.864€	9.655€
Hospital C (nivell 6)	7.285€	5.887€	5.726€	5.954€	7.148€	7.101€	8.102€	9.465€	10.271€	10.754€
Hospital D (nivell 6)	8.118€	6.574€	5.401€	4.870€	5.292€	6.028€	7.837€	8.913€	10.106€	9.053€
Hospital E (nivell 5)	5.705€	4.480€	4.248€	4.934€	5.581€	6.133€	7.386€	7.866€	8.258€	8.638€
Hospital F (nivell 5)	5.727€	4.436€	4.464€	4.675€	4.897€	6.740€	6.524€	7.514€	8.739€	9.767€
Hospital G (nivell 5)	5.046€	4.551€	4.118€	4.549€	4.381€	4.401€	5.473€	6.213€	6.793€	6.313€
Mitjana hospitals	6.645€	5.282€	4.831€	4.903€	5.460€	6.070€	7.032€	7.886€	8.524€	8.826€

Taula 33. Cost mitjà (€) per pacient, hospital i any, RSB, període 2010-2019.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Hospital Vall d'Hebron	5%	-9%	-13%	-26%	-17%	-4%	-8%	-11%	-17%	-4%
Hospital A (nivell 7)	0%	-1%	-2%	9%	15%	9%	5%	0%	-5%	-10%
Hospital B (nivell 7)	15%	19%	20%	7%	3%	-5%	1%	4%	4%	9%
Hospital C (nivell 6)	10%	11%	19%	23%	31%	17%	15%	20%	20%	22%
Hospital D (nivell 6)	22%	24%	12%	-1%	-3%	-1%	11%	13%	19%	3%
Hospital E (nivell 5)	-14%	-15%	-12%	1%	2%	1%	5%	0%	-3%	-2%
Hospital F (nivell 5)	-14%	-16%	-8%	-5%	-10%	11%	-7%	-5%	3%	11%
Hospital G (nivell 5)	-24%	-14%	-15%	-8%	-20%	-28%	-22%	-21%	-20%	-28%
Mitjana hospitals comparats	6.645	5.282	4.831	4.903	5.460	6.070	7.032	7.886	8.524	8.826

Taula 34. Variació del cost mitjà (€) per pacient i hospital en relació a la mitjana del conjunt d'hospitals comparats, per any, RSB, període 2010-201.



Figura 61. Variació del cost mitjà (€) per pacient i hospital en relació a la mitjana del conjunt d'hospitals comparats, per any, RSB, període 2010-2019.

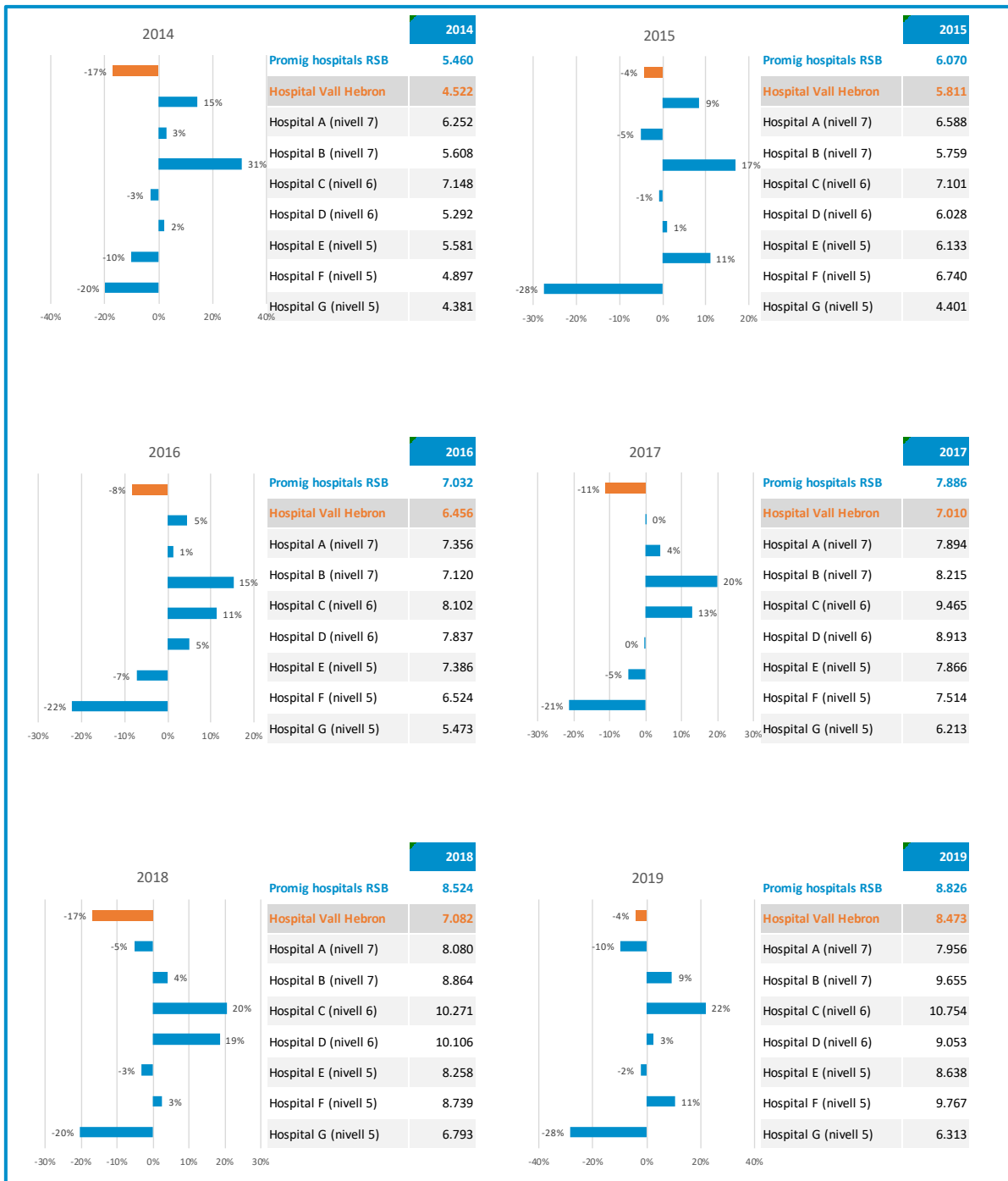


Figura 61 cont. Variació del cost mitjà (€) per pacient i hospital en relació a la mitjana del conjunt d’hospitals comparats, per any, RSB, període 2010-2019.

5.3 Anàlisi ús de fàrmacs i despesa entorn assaig clínic

5.3.1 Mostra assaigs clínics

Els assaigs clínics amb reclutament actiu durant algun moment de l'any, portats a terme en el Servei d'Oncologia Mèdica, durant els anys del període estudiat 2010-2019, es mostren a la figura 62. L'evolució del número d'assaigs és creixent, passant de 140 (2010) a 459 (2019), la qual cosa representa un increment del 228%.

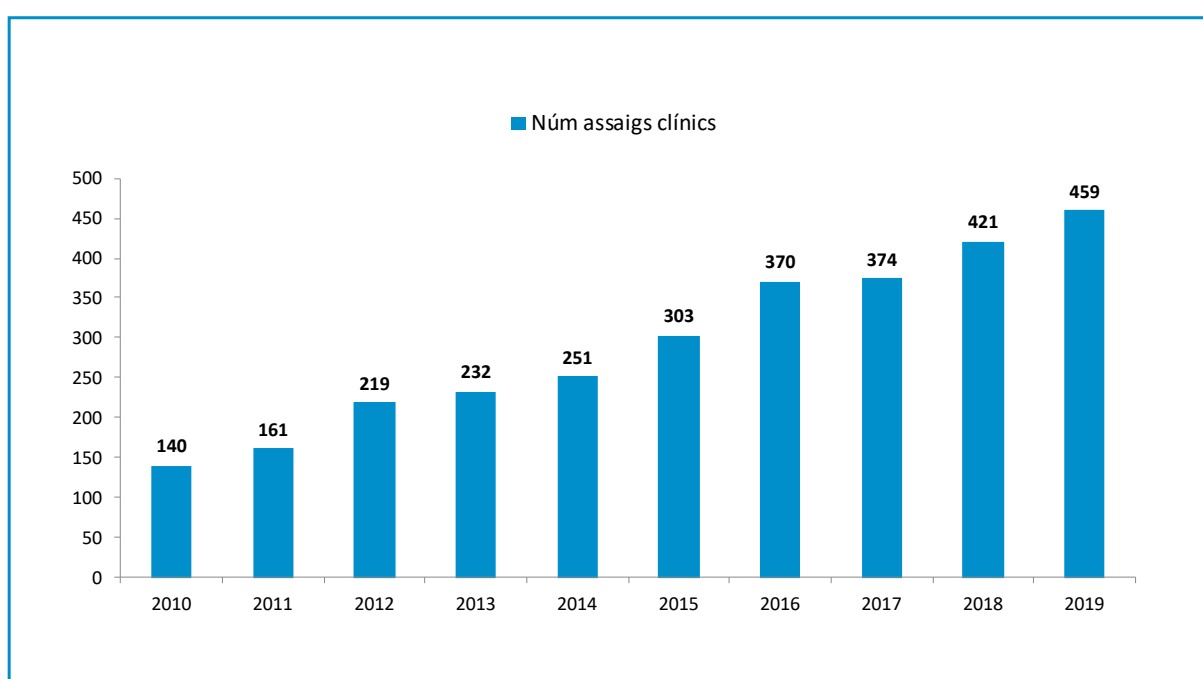


Figura 62. Número d'assaigs clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any.

A la figura 63 es mostra la distribució dels assaigs per fases. La realització dels assaigs d'alta complexitat fase I i *basket* ha representat el 34,3% de la totalitat dels assaigs.

Els assaigs portats a terme en un tipus específic de tumor (fase II i fase III) han representat la majoria (76,5% en el període 2011-2019), però els que han implicat un tipus no específic de tumor (fase I i *basket*) han anat incrementant al llarg del període analitzat des de 36 l'any 2011 a 103 l'any 2019, el què representa un increment del 186% (figura 64).

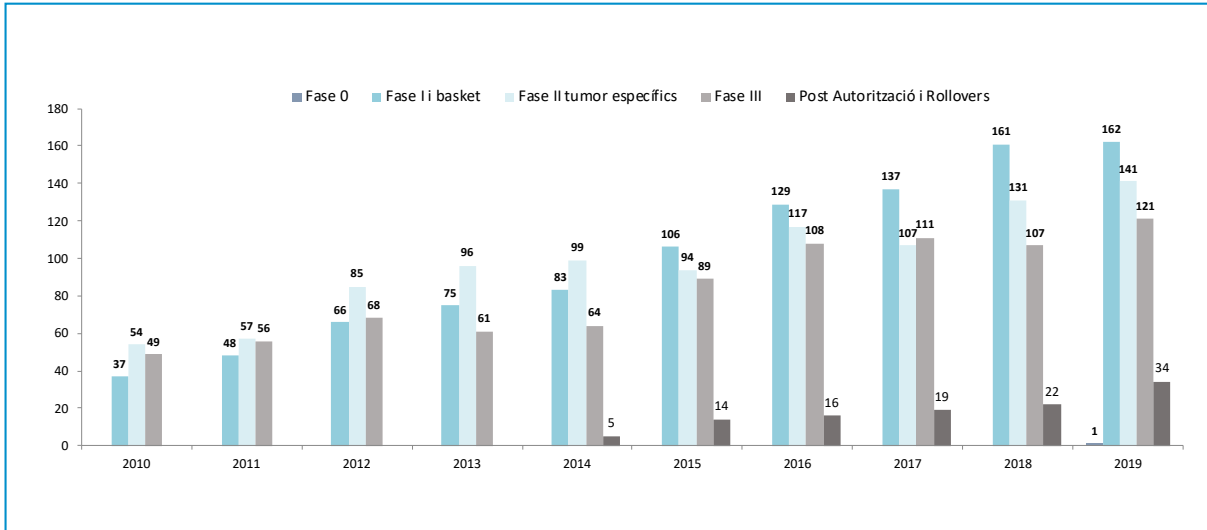


Figura 63. Número d'assajos clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any, per fases.

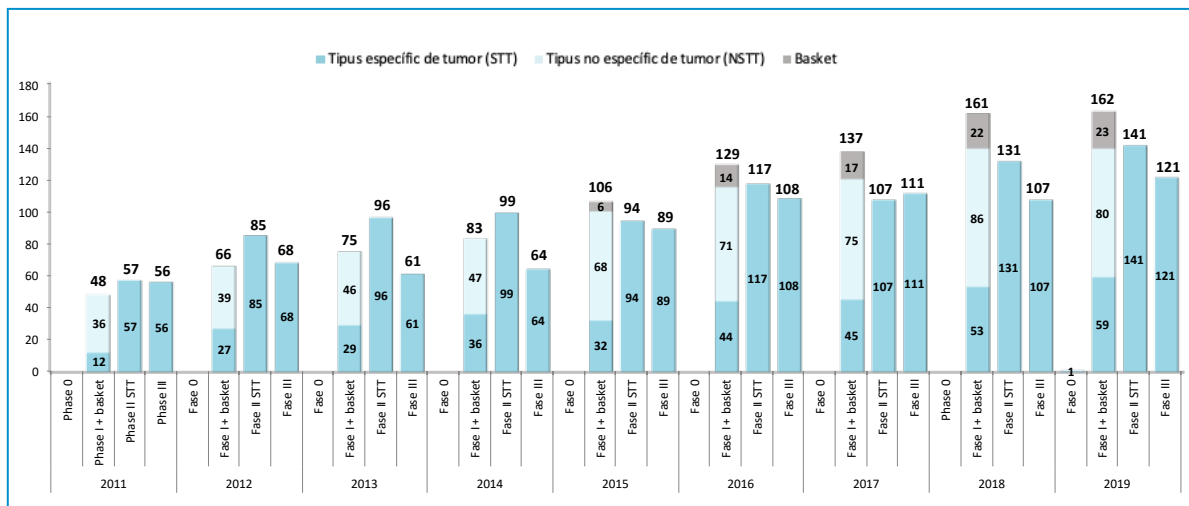


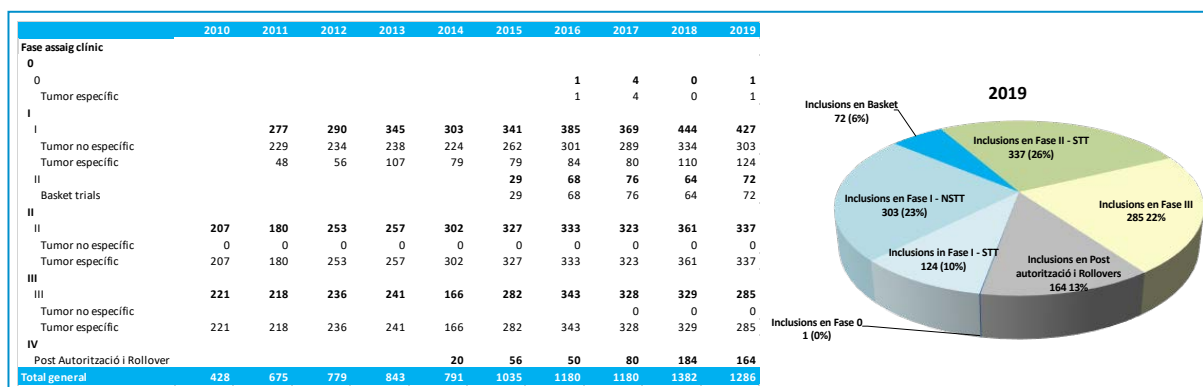
Figura 64. Número d'assajos clínics del Servei d'Oncologia amb reclutament actiu en algun moment durant l'any, per fases, segons tipus específic / no-específic de tumor (post autorització i rollover exclusos).

El total de nous pacients inclosos en el període de 10 anys ha estat 9579.

El reclutament per fases d'assaig segons es mostra a la taula 35. Per a l'any 2019 els pacients reclutats (n=1.286) han estat el 0% en fase 0 (n=1), 23% en fase I tumor no específic (n=303), 10% en fase I tumor específic (n=124), 6% en basket (n=72), 26% en fase II tumor específic (n=337), 22% en fase III (n=285), i 13% en post-autorització i rollover (n=164).

El reclutament per localització tumoral, per a l'any 2019, es mostra a la figura 65 (n=1122 pacients, excloent els post-autorització i els rollover). La distribució de les noves inclusions ha

estat tumors toràcics 23% (n=261), tumors gastrointestinal-no colorectal 13% (n=147), càncer de mama 13% (n=146), tumor gastrointestinal-colorectal 13% (n=142), tumors ginecològics 12% (n=132), tumors genitourinaris 10% (n=107), melanoma i carcinoma basocel·lular 5% (n=60), cap i coll 4% (n=49), tumors neuroendocrins + tiroide 3% (n=36), sarcoma + GIST 3% (n=30), tumors cerebrals 0,7% (n=8) i primari d'origen desconegut 0,3% (n=4).



Taula 35. Número de pacients reclutats en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases.

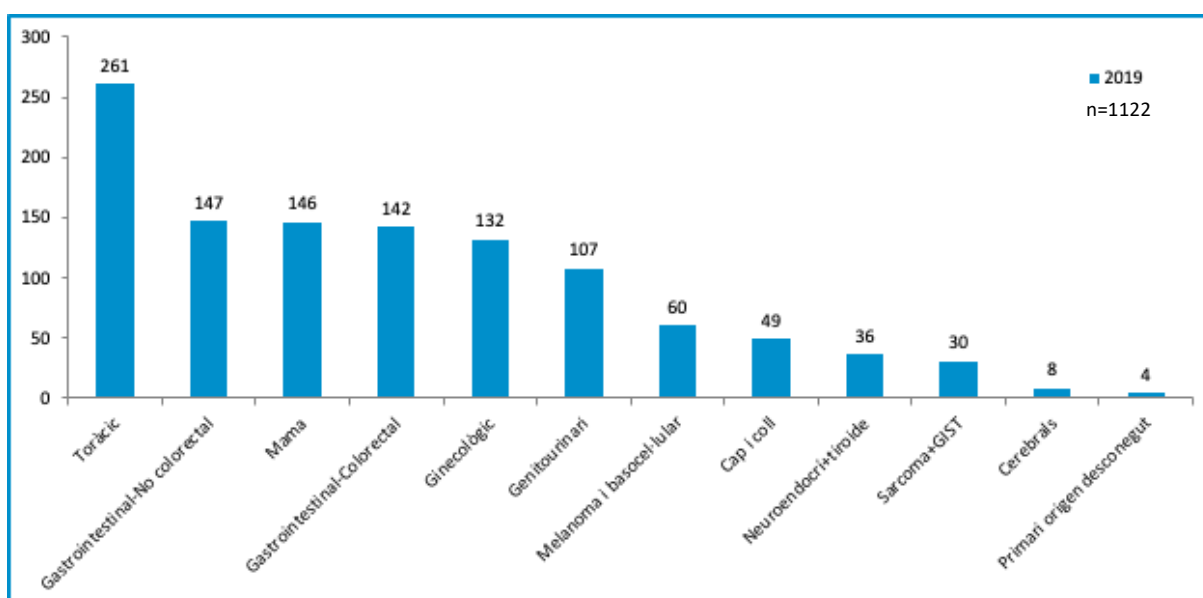


Figura 65. Número de pacients reclutats en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per localització tumoral (post autorització i rollover exclosos).

Els pacients que han rebut tractament distribuïts per fases dels estudis durant el període 2016-2019 es mostra a la figura 66 i la taula 36. L'any 2019 van rebre tractament 1962 pacients, dels quals el 0% en fase 0 (n=1), 23% en fase I tumor no específic (n=456), 10% en fase I tumor

específic (n=193), 5% en *basket* (n=103), 30% en fase II tumor específic (n=593), 31% en fase III (n=608), i 1% en post-autorització i *rollover* (n=8).

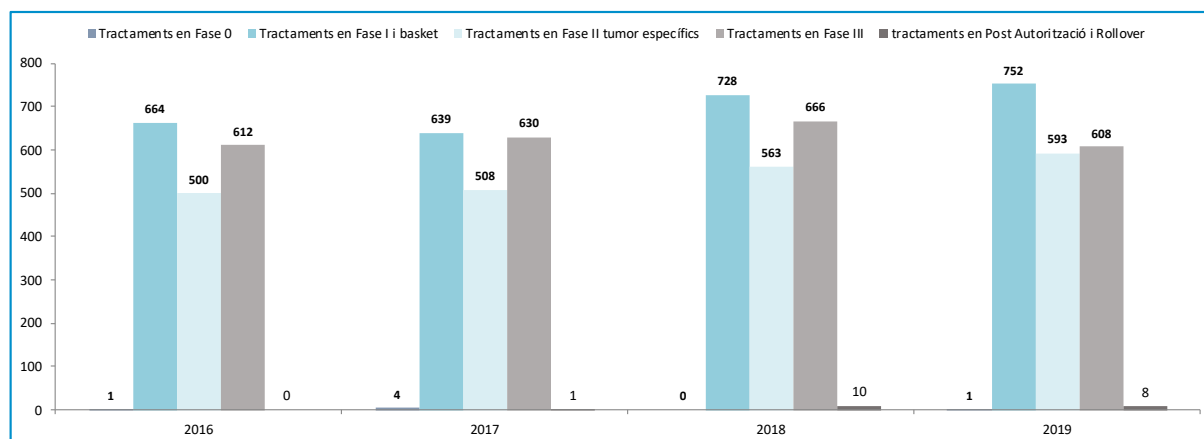
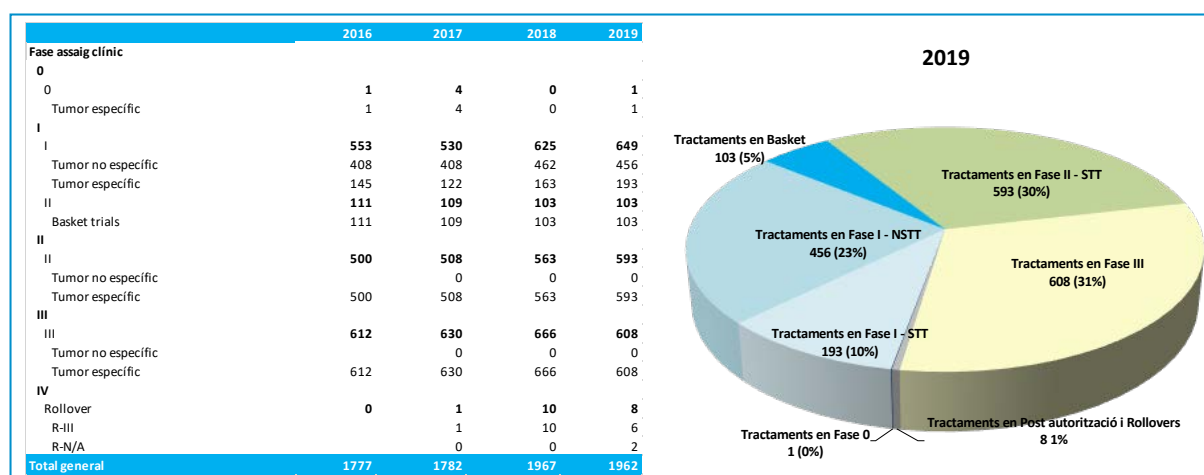


Figura 66. Número de pacients en tractament actiu en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases.



Taula 36. Número de pacients en tractament actiu en assaigs clínics del Servei d'Oncologia, per fases.

5.3.2 Població entorn assaig clínic

La població tractada en assaig clínic durant tot el període d'estudi 2010-2019 són 10.488 pacients que han rebut tractament antineoplàstic específic. 4.964 pacients diferents l'han rebut per via parenteral (en endavant IV) i 5.524 pacients diferents l'han rebut per via oral (en endavant OR). No podem saber quants pacients diferents totals són per no disposar d'identificador unívoc entre les dues bases de dades (veure apartat 4.4.3.4.2). El número total de pacients inclosos en assaigs clínics són 9.579 i pot ser una aproximació al número de pacients diferents tractats.

5.3.2.1 Despesa tractaments pacients

La despesa global d'aquests tractaments durant el període d'estudi 2010-2019 que es descriu en tot aquest apartat és segons el càlcul d'aportació econòmica per promotor, i ha estat de 107.306.084 € (taula 37). La informació disponible per a la globalitat dels antineoplàstics IV+OR ha permès explicar un 94% de la despesa (100.944.351 €) diferenciant per classe farmacològica (període 2013-2019) (taules 38 i 39, figura 67). L'increment anual és variable, des d'un 5,08% fins un 92,13%.

En l'anàlisi de la despesa per classe farmacològica, s'observa un pes majoritari per a la teràpia dirigida (58,02%), seguida per la immunoteràpia (35,29%), front a la baixa contribució a la despesa que han suposat els citotòxics (6,68%).

Període 2010-2019		
Any	Antineoplàstics IV	Antineoplàstics OR
2010	2.457.850 €	ND
2011	1.700.250 €	ND
2012	2.203.633 €	ND
2013	3.331.912 €	1.845.309 €
2014	4.636.490 €	2.022.064 €
2015	4.120.596 €	2.876.494 €
2016	6.220.320 €	3.545.183 €
2017	12.675.915 €	6.086.139 €
2018	17.844.749 €	8.166.853 €
2019	17.074.664 €	10.497.663 €
Total	72.266.379 €	35.039.705 €
Total general	107.306.084 €	

Taula 37. Despesa (€) per tipus antineoplàstic i any, entorn assaig clínic, període 2010-2019. (ND: no disponible)

Període 2013-2019				
Classe	Antineoplàstics IV	Antineoplàstics OR	Total	
altres		6.066 €	6.066 €	0,01%
citotòxic	6.322.282 €	424.306 €	6.746.588 €	6,68%
immunoteràpia	35.623.961 €		35.623.961 €	35,29%
teràpia dirigida	23.958.403 €	34.609.333 €	58.567.736 €	58,02%
Total general	65.904.646 €	35.039.705 €	100.944.351 €	

Taula 38. Despesa (€) per classe, entorn assaig clínic, període 2013-2019.

Classe	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
altres							6.066 €
citotòxic	957.915 €	613.360 €	796.317 €	891.738 €	1.175.345 €	1.001.328 €	1.310.587 €
immunoteràpia	590.250 €	1.517.637 €	222.342 €	2.536.316 €	6.900.964 €	12.169.256 €	11.687.195 €
teràpia dirigida	3.629.056 €	4.527.558 €	5.978.431 €	6.337.449 €	10.685.745 €	12.841.019 €	14.568.479 €
Total	5.177.221 €	6.658.554 €	6.997.090 €	9.765.502 €	18.762.054 €	26.011.603 €	27.572.327 €
Variació respecte any anterior		28,61%	5,08%	39,57%	92,13%	38,64%	6,00%

Taula 39. Despesa (€) per classe i any, entorn assaig clínic.

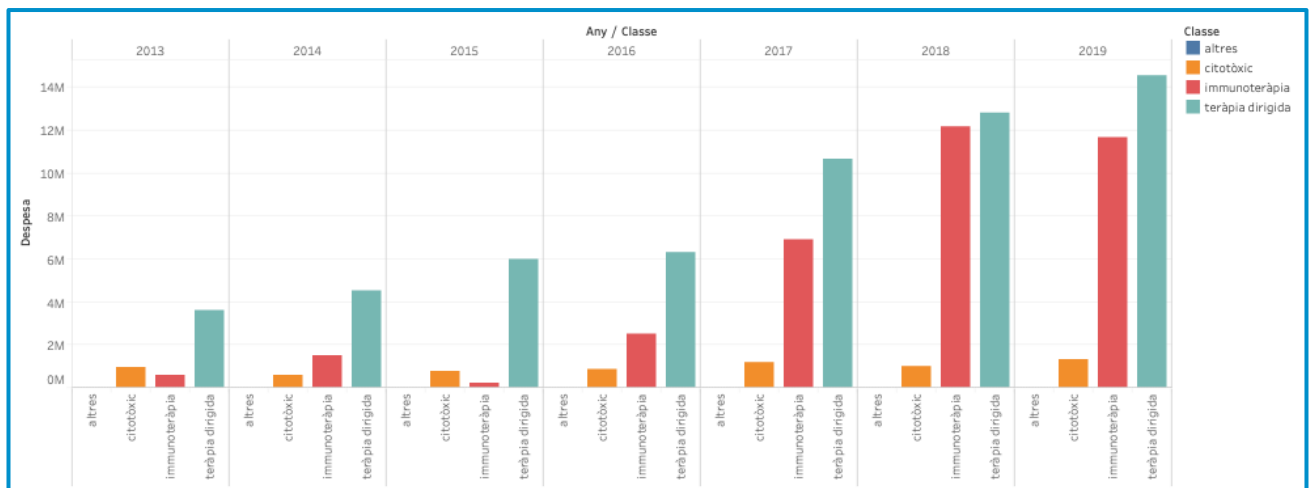


Figura 67. Despesa (€) per classe i any, entorn assaig clínic.

Aquesta mateixa anàlisi per a tot el període 2010-2019 i amb número de pacients per classe, s'ha pogut realitzar per als antineoplàstics IV (taula 40 i figura 68). El patró de recerca clínica per tipus d'agents ha variat enormement al llarg de tot el període: mentre al 2010 les despeses

eren per a teràpia dirigida el 79,41% i per als citotòxics el 20,59%, al 2019 les contribucions a la despesa han passat a ser el 68,45% per a la immunoteràpia (amb pacients però sense cost per al sistema fins l'any 2013), el 24,42% per a la teràpia dirigida i el 7,13% per als citotòxics. En número de pacients tractats en assaigs clínics amb fàrmacs IV l'any 2010 eren el 75,20% amb citotòxics, el 54,18% amb teràpia dirigida i només el 0,81% amb immunoteràpia (total n=371 pacients, alguns amb tractaments combinats), mentre que l'any 2019 els pacients tractats amb cada una de les classes eren el 67,18% amb immunoteràpia, el 33,76% amb citotòxics i el 28,05% amb teràpia dirigida (total n=1173, alguns amb tractaments combinats).

Classe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
citotòxic	506.138 €	599.725 €	860.070 €	893.237 €	568.777 €	787.984 €	866.817 €	1.047.329 €	940.547 €	1.217.591 €
immunoteràpia	- €	- €	- €	590.250 €	1.517.637 €	222.342 €	2.536.316 €	6.900.964 €	12.169.256 €	11.687.195 €
teràpia dirigida	1.951.712 €	1.100.526 €	1.343.563 €	1.848.425 €	2.550.076 €	3.110.270 €	2.817.187 €	4.727.621 €	4.734.946 €	4.169.878 €
Total general	2.457.850 €	1.700.250 €	2.203.633 €	3.331.912 €	4.636.490 €	4.120.596 €	6.220.320 €	12.675.915 €	17.844.749 €	17.074.664 €
Variació respecte any anterior		-30,82%	29,61%	51,20%	39,15%	-11,13%	50,96%	103,78%	40,78%	-4,32%

Taula 40. Despesa (€) per classe i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

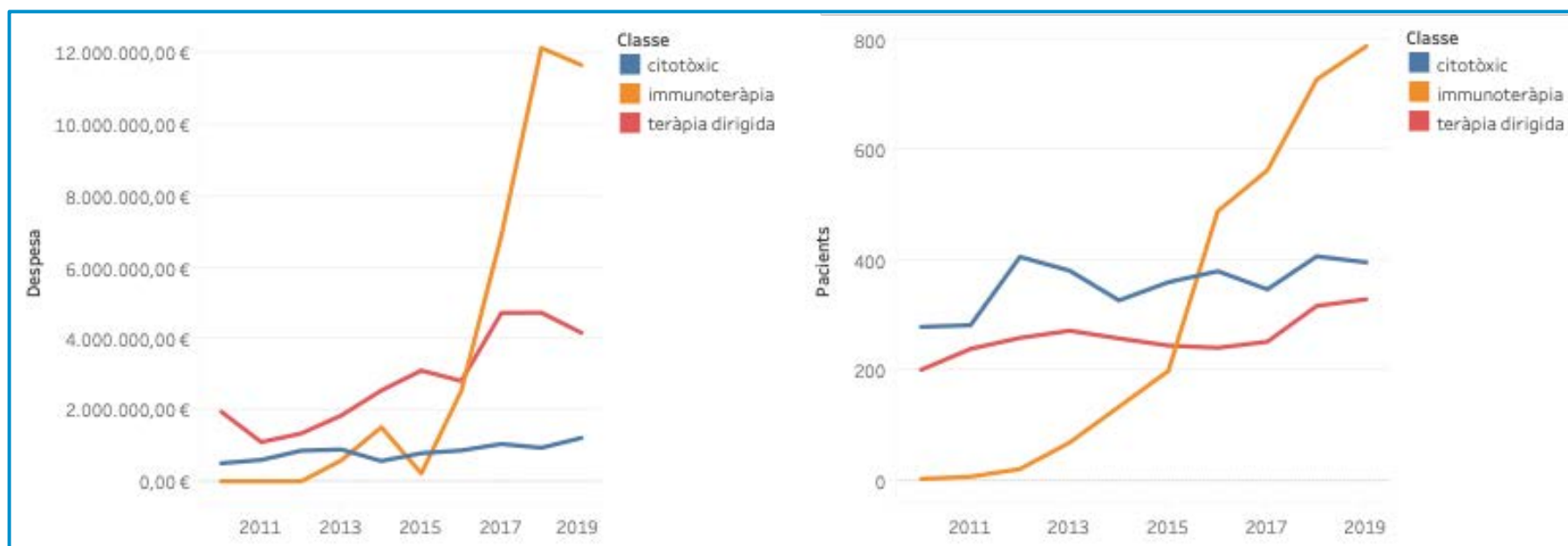


Figura 68. Evolució despesa (€) i número de pacients per classe, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

Els fàrmacs aportats per a tractaments en assaigs clínics es mostren a la taula 41. Han estat un total de 421 principis actius diferents. La variabilitat ha augmentat des de 47 principis actius l'any 2010 (amb només 7 d'ells representant el 90% de la despesa aportada) a 317 principis actius l'any 2019 (33 d'ells representant el 90% de la despesa aportada) (taula 42).

A les taules 43 i 44 es mostren les localitzacions tumorals que han rebut aportacions de fàrmacs antineoplàstics IV amb cost i el número de pacients tractats en cada localització tumoral. Hi ha 17 patologies l'any 2010 que han rebut fàrmacs amb cost, i 5 d'elles han rebut fàrmacs que han representat el 90% de les aportacions (per ordre decreixent mama, còlon, ovari, pulmó no microcític i pròstata). L'augment en assaigs i en variabilitat de tipus d'assaig es reflecteix en que l'any 2019 ja són 30 localitzacions tumorals les que reben fàrmacs amb cost, i 15 d'elles representen el 90% del cost de les aportacions (les principals pulmó no microcític, tumors sòlids avançats, mama, còlon i ovari).

El 90% dels pacients que l'any 2019 han estat inclosos en assaigs amb fàrmacs antineoplàstics IV han estat per al tractament de 16 tipus diferents de localitzacions tumorals, les principals reclutadores de pacients són tumors sòlids avançats (20,20% dels pacients tractats) i pulmó no microcític (17,48% dels pacients tractats) (taula 45).

L'evolució en tipus de localitzacions tumorals i en número de pacients tractats amb fàrmacs antineoplàstics IV es pot veure gràficament a les figures 69 i 70 respectivament. S'han representat les localitzacions tumorals que han representat el 80% de la despesa aportada el 2019 i el 80% dels pacients tractats el 2019.

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PEMBROLIZUMAB				- €	- €	- €	1.526.631 €	2.105.884 €	3.525.719 €	3.590.128 €
NIVOLUMAB				- €	- €	- €	- €	2.530.787 €	3.199.054 €	2.489.205 €
BEVACIZUMAB			318.207 €	579.672 €	489.726 €	409.087 €	477.342 €	642.297 €	1.023.346 €	1.696.850 €
TRASTUZUMAB			765.697 €	615.885 €	593.591 €	566.572 €	270.217 €	248.099 €	296.354 €	217.029 €
TRASTUZUMAB-DM1			- €	- €	219.907 €	1.196.442 €	947.493 €	1.742.676 €	609.442 €	168.581 €
IPILIMUMAB/PLACEBO			- €	519.158 €	1.465.434 €	76.700 €	399.414 €	550.983 €	800.659 €	222.315 €
ABIRATERONA				245.325 €	215.847 €	454.641 €	928.284 €	872.218 €	610.713 €	500.525 €
PALBOCICLIB								387.046 €	1.738.509 €	1.449.416 €
OLAPARIB								1.286.924 €	869.931 €	1.338.767 €
ATEZOLIZUMAB			- €	- €	- €	- €	- €	- €	1.490.880 €	1.983.242 €
IPILIMUMAB				71.092 €	52.203 €	134.857 €	96.621 €	748.814 €	1.380.972 €	786.563 €
CETUXIMAB			169.198 €	419.618 €	800.388 €	342.754 €	211.159 €	331.935 €	288.909 €	393.887 €
CABOZANTINIB								11.090 €	680.013 €	2.392.934 €
PERTUZUMAB			22.641 €	156.240 €	217.308 €	387.877 €	490.616 €	274.680 €	878.976 €	581.406 €
EVEROLIMUS				749.254 €	505.522 €	389.669 €	321.077 €	249.768 €	284.736 €	121.903 €
PEMETREXED			179.178 €	91.434 €	62.875 €	223.909 €	309.456 €	435.349 €	323.262 €	615.426 €
PEMBROLIZUMAB/PLB						3.657 €	380.363 €	505.245 €	831.883 €	670.892 €
DINUTUXIMAB								684.721 €	822.198 €	348.727 €
SUNITINIB					40.167 €	90.366 €	308.665 €	267.347 €	422.064 €	299.648 €
AXITINIB					100.647 €	246.675 €	83.063 €	278.955 €	266.395 €	280.784 €
LENVATINIB								307.834 €	521.834 €	386.417 €
TRASTUZUMAB SC						84.864 €	232.050 €	153.816 €	473.382 €	271.830 €
IBRUTINIB				55.056 €	25.233 €		279.320 €	465.700 €	170.625 €	146.275 €
VEMURAFENIB					183.770 €	297.160 €	111.461 €	269.670 €	229.312 €	43.975 €
PACLITAXEL-ALBUMINA			18.296 €	27.430 €	87.911 €	235.701 €	221.171 €	196.538 €	176.011 €	164.481 €
AVELUMAB						- €	- €	172.558 €	370.115 €	568.416 €
ERLOTINIB				305.138 €	275.497 €	196.250 €	155.474 €	80.617 €	52.065 €	36.678 €
LORLATINIB									- €	1.094.263 €
PANITUMUMAB			61.269 €	46.033 €	142.799 €	100.506 €	136.919 €	44.676 €	41.173 €	183.675 €
DABRAFENIB					5.596 €	127.578 €	281.742 €	175.308 €	205.691 €	173.907 €

Resultats

Principi actiu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ERIBULINA			181.786 €	320.152 €	189.438 €	65.967 €	47.555 €	72.440 €	29.757 €	33.946 €
ENZALUTAMIDA							240.697 €	182.327 €	240.260 €	274.395 €
REGORAFENIB						34.171 €	213.234 €	438.785 €	170.585 €	50.471 €
RIBOCICLIB								182.270 €	433.927 €	178.670 €
CRIZOTINIB					168.476 €	232.613 €	132.684 €	70.808 €	77.750 €	54.148 €
CABAZITAXEL			192.252 €	209.534 €	66.788 €	58.079 €	34.728 €	49.938 €	18.564 €	16.281 €
PEMBROLIZUMAB/PLACEBO							90.307 €	140.181 €	23.869 €	405.842 €
ESTREPTOZOCINA						43.620 €	133.079 €	185.122 €	149.064 €	105.370 €
NIVOLUMAB/PLACEBO				- €	- €	7.127 €	42.981 €	146.514 €	216.392 €	183.521 €
TRABECTEDINA			189.730 €	62.459 €	10.870 €	14.464 €		6.205 €		63.041 €
ATEZOLIZUMAB/PLACEBO							- €	- €	237.062 €	326.071 €
COBIMETINIB							93.158 €	213.929 €	175.978 €	51.758 €
OSIMERTINIB								19.653 €	170.345 €	300.502 €
RUXOLITINIB						474.163 €				
RAMUCIRUMAB			- €			- €	- €	298.641 €	83.820 €	
BMS-986213/NIVOLUMAB									88.583 €	289.907 €
DOXORUBICINA LIP PEG			3.104 €	47.789 €	36.561 €	18.494 €	18.029 €	25.692 €	110.591 €	14.328 €
ALECTINIB									134.477 €	204.002 €
PAZOPANIB				204.822 €	75.799 €	40.024 €	17.731 €			
GEFITINIB				74.746 €	25.024 €	83.114 €	11.806 €		24.556 €	114.629 €
LAPATINIB				27.328 €	202.043 €	27.024 €	29.273 €	37.691 €	5.385 €	
DOCETAXEL			5.555 €	23.189 €	7.789 €	8.987 €	2.935 €	3.930 €	31.434 €	26.937 €
AFLIBERCEPT/PLACEBO										
GEMCITABINA			17.998 €	28.859 €	20.485 €	47.946 €	39.236 €	21.967 €	27.402 €	31.796 €
TRAMETINIB							137.084 €	62.885 €	56.818 €	17.786 €
VANDETANIB					140.247 €	116.820 €	10.390 €			
APALUTAMIDA									- €	259.110 €
ALTRES			78.723 €	297.009 €	230.612 €	159.212 €	302.063 €	581.543 €	920.761 €	1.351.676 €

Taula 41. Despesa (€) per principi actiu i any, entorn assaig clínic.

PA	2010		PA	2019	
TRASTUZUMAB	919.484 €	37,41%	PEMBROLIZUMAB	3.590.128,10 €	13,02%
BEVACIZUMAB	449.063 €	18,27%	NIVOLUMAB	2.489.205,42 €	9,03%
AFLIBERCEPT/PLACEBO	301.600 €	12,27%	CABOZANTINIB	2.392.934,10 €	8,68%
DOCETAXEL	191.287 €	7,78%	ATEZOLIZUMAB	1.983.242,04 €	7,19%
PEMETREXED	145.919 €	5,94%	BEVACIZUMAB	1.696.849,55 €	6,15%
CETUXIMAB	145.079 €	5,90%	PALBOCICLIB	1.449.416,28 €	5,26%
PANITUMUMAB	129.287 €	5,26%	OLAPARIB	1.338.767,04 €	4,86%
		92,83%	LORLATINIB	1.094.262,59 €	3,97%
			IPILIMUMAB	786.563,46 €	2,85%
			PEMBROLIZUMAB/PLB	670.891,67 €	2,43%
			PEMETREXED	615.425,91 €	2,23%
			PERTUZUMAB	581.406,00 €	2,11%
			AVELUMAB	568.416,00 €	2,06%
			ABIRATERONA	500.524,62 €	1,82%
			PEMBROLIZUMAB/PLACEB	405.841,74 €	1,47%
			CETUXIMAB	393.887,10 €	1,43%
			LENVATINIB	386.416,81 €	1,40%
			DINUTUXIMAB	348.727,07 €	1,26%
			ATEZOLIZUMAB/PLACEBO	326.070,63 €	1,18%
			OSIMERTINIB	300.501,60 €	1,09%
			SUNITINIB	299.647,57 €	1,09%
			BMS-986213/NIVOLUMAB	289.906,56 €	1,05%
			AXITINIB	280.783,80 €	1,02%
			ENZALUTAMIDA	274.394,96 €	1,00%
			TRASTUZUMAB SC	271.830,00 €	0,99%
			APALUTAMIDA	259.110,00 €	0,94%
			IPILIMUMAB/PLACEBO	222.314,53 €	0,81%
			TRASTUZUMAB	217.028,66 €	0,79%
			ALECTINIB	204.001,91 €	0,74%
			PANITUMUMAB	183.674,66 €	0,67%
			NIVOLUMAB/PLACEBO	183.520,80 €	0,67%
			NIRAPARIB	181.838,25 €	0,66%
			OLARATUMAB/PLACEBO	181.812,21 €	0,66%
					90,56%

Taula 42. Principis actius que suposen el 90% de la despesa, entorn assaig clínic.

Resultats

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
PULMÓ NO MICROCÍTIC	235.003,09 €	85.644,31 €	322.970,75 €	527.525,51 €	574.879,63 €	673.306,24 €	1.817.333,14 €	3.148.040,27 €	4.096.789,40 €	4.610.748,01 €
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	31.986,45 €	62.158,05 €	111.623,03 €	46.789,46 €	1.038,96 €	73.622,31 €	129.695,97 €	1.381.773,32 €	1.300.154,51 €	1.719.683,20 €
MAMA	1.139.772,42 €	1.004.107,61 €	972.966,00 €	978.946,15 €	1.298.163,33 €	2.129.659,51 €	2.084.398,14 €	2.791.650,31 €	2.683.329,37 €	1.617.218,32 €
CÒLON	443.525,86 €	170.947,32 €	398.663,86 €	603.419,60 €	946.419,72 €	427.147,66 €	306.086,59 €	773.479,81 €	1.128.681,98 €	1.363.323,03 €
OVARI	351.883,37 €	142.430,69 €	59.621,20 €	203.510,05 €	50.775,45 €	20.743,49 €	215.313,55 €	26.356,58 €	590.948,65 €	1.187.763,08 €
MELANOMA		- €		140.924,32 €	107.840,16 €	7.127,04 €	- €	628.359,65 €	1.495.009,13 €	1.053.360,08 €
RONYÓ	415,53 €			- €		78.790,63 €	245.147,27 €	480.786,24 €	813.247,51 €	889.629,01 €
PÀNCREES EXOCRÍ	5.645,19 €	5.493,08 €	11.862,80 €	30.493,04 €	28.421,93 €	236.770,29 €	185.934,18 €	173.100,98 €	279.369,42 €	502.900,29 €
CÈRVIX UTERÍ		61.084,45 €	6.765,66 €	2.821,30 €		- €	63.421,92 €	329.780,36 €	596.276,72 €	461.946,13 €
PULMÓ MICROCÍTIC	4.634,60 €	- €	3.841,78 €	472.254,08 €	1.410.499,92 €	77.120,89 €	428.949,37 €	1.292.808,39 €	1.149.831,19 €	443.215,48 €
ENDOMETRI	241,50 €	682,16 €	163,48 €	4.350,54 €	402,07 €	91,60 €	185,58 €	5.146,72 €	360.130,20 €	399.268,10 €
BUFETA URINÀRIA	1.055,52 €	- €	9.274,32 €	41.234,38 €	31.204,66 €	47.944,86 €	33.305,19 €	58.388,92 €	586.421,68 €	381.720,48 €
GÀSTRIC	8.088,73 €	24.793,86 €	69.671,19 €	50.901,61 €	113.439,80 €	117.873,62 €	332.654,70 €	365.387,61 €	634.772,68 €	371.229,79 €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	9.707,82 €	51,31 €	1.375,61 €	24,24 €	13.584,36 €	91.534,09 €	105.920,13 €	362.824,80 €	642.871,42 €	353.491,73 €
MESOTELIOMA			262,45 €	110,85 €	- €	- €	34.648,46 €	134.060,92 €	57.194,06 €	287.729,95 €
ESÒFAG		- €		- €	64,62 €	6.050,42 €		29.335,57 €	237.976,12 €	248.560,33 €
SARCOMA PARTS TOVES	267,12 €	26.893,03 €	75.590,34 €	64.199,88 €	12.081,11 €	17.413,81 €	6.906,91 €	26.165,26 €	132.348,65 €	233.637,37 €
RINOFARINGE / CAVUM							- €	130.949,92 €	410.423,20 €	202.101,34 €
NEUROENDOCRÍ						43.731,01 €	133.419,96 €	204.239,26 €	168.070,04 €	126.169,01 €
CARCINOMA HEPÀTIC							- €	30.721,63 €	16.085,88 €	118.423,63 €
TIMOMA									14.092,68 €	111.878,48 €
CEREBRALS		- €	- €		- €	23.698,18 €	14.745,60 €	139.210,54 €	145.677,86 €	86.069,46 €
PRÒSTATA	142.301,20 €	80.071,22 €	150.047,61 €	155.566,48 €	35.583,59 €	36.306,68 €	58.744,17 €	105.282,14 €	31.916,38 €	80.384,59 €
CARCINOMA EPIDERMÓIDE CUTANI									72.420,00 €	76.975,93 €
LARINGE/HIPOFARINGE			- €	- €	4.672,86 €	3.430,62 €	8.020,37 €	17.082,24 €	106.785,70 €	59.377,69 €
RECTE	37.596,66 €	4.954,13 €	322,91 €	5.474,16 €	5.348,52 €	4.301,00 €	11.304,90 €	13.034,48 €	31.196,25 €	38.537,41 €
CARC BASOCEL.LULAR									53.108,00 €	33.102,29 €

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
CARCINOMA MERKEL										12.316,15 €
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	- €									3.211,11 €
CANCER UROTELIAL										692,57 €
VESÍCULA BILIAR										
TIROIDE							- €	19.312,00 €	- €	
SARCOMA EWING		1.051,97 €	544,38 €		1.976,62 €	3.130,37 €	3.885,88 €	8.636,81 €	9.620,74 €	
PRIMARI DESCONEGUT					36,34 €	802,09 €	287,36 €			
PÀNCREES ENDOCRÍ	45.724,47 €	11.914,30 €	425,66 €	172,16 €	56,32 €				- €	
OSTEOSARCOMA		- €		3.194,17 €						
GIST									- €	
GERMINAL TESTICULAR		- €					- €		- €	
ANAL		17.972,86 €	7.639,80 €						- €	
ADRENAL							10,22 €	- €		

Taula 43. Despesa (€) per localització tumoral i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	31	65	81	64	54	82	161	214	189	237
PULMÓ NO MICROCÍTIC	50	54	76	72	108	119	166	145	206	205
MAMA	129	129	142	184	156	117	109	91	133	116
CÒLON	71	60	88	88	84	88	110	92	107	89
MELANOMA		1		9	9	13	18	50	70	63
OVARI	32	40	42	54	34	21	39	44	58	61
PÀNCREES EXOCRÍ	9	15	30	40	32	76	61	44	42	51
RONYÓ	2			3		8	7	24	36	44
CÈRVIX UTERÍ		8	5	1		2	7	16	29	40
ENDOMETRI	3	8	5	6	14	11	5	14	37	38
GAÀTRIC	6	10	14	15	25	29	41	39	43	37
PULMÓ MICROCÍTIC	2	1	5	19	8	11	43	49	51	32
BUFETA URINÀRIA	8	9	3	9	6	23	30	23	39	30

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	6	1	4	4	16	25	45	36	36	26
MESOTELIOMA			5	3	16	3	14	11	11	18
NEUROENDOCRÍ						5	10	26	24	16
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	1									13
ESÒFAG		3		2	3	1		4	13	13
SARCOMA DE PARTS TOVES	1	4	7	2	6	7	8	8	20	12
PRÒSTATA	11	24	32	23	19	6	6	15	15	12
CEREBRALS		1	1		1	5	4	5	4	8
RECTE	12	4	2	4	10	12	27	8	7	7
TIMOMA									2	6
PÀNCREES ENDOCRÍ	3	1	1	2	1				4	6
CARCINOMA HEPÀTIC							1	2	5	6
RINOFARINGE / CAVUM							1	4	7	5
ANAL		3	1						1	5
TIROIDE							2	4	3	4
CARCINOMA EPIDERMOIDE CUTANI									2	3
CARCINOMA MERKEL										2
CARCINOMA BASOCEL·LULAR									3	2
VESÍCULA BILIAR										1
LARINGE/HIPOFARINGE			1	1	2	4	11	4	8	1
CANCER UROTELIAL										1
ADRENAL							1	1		1
SARCOMA EWING		2	2		2	2	4	5	3	
PRIMARI DESCONEGUT					1	2	2			
OSTEOSARCOMA		1		6						
GIST									1	
GERMINAL TESTICULAR		1					1		2	

Taula 44. Número de pacients per localització tumoral i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

2010			2019		
Localització tumoral	% despesa	% pacients	Localització tumoral	% despesa	% pacients
MAMA	46,37%	34,77%	PULMÓ NO MICROCÍTIC	27,00%	17,48%
CÒLON	18,05%	19,14%	TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	10,07%	20,20%
OVARI	14,32%	8,63%	MAMA	9,47%	9,89%
PULMÓ NO MICROCÍTIC	9,56%	13,48%	CÒLON	7,98%	7,59%
PRÒSTATA	5,79%	2,96%	OVARI	6,96%	5,20%
PÀNCREES ENDOCRÍ	1,86%	0,81%	MELANOMA	6,17%	5,37%
RECTE	1,53%	3,23%	RONYÓ	5,21%	3,75%
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	1,30%	8,36%	PÀNCREES EXOCRÍ	2,95%	4,35%
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	0,39%	1,62%	CÈRVIX UTERÍ	2,71%	3,41%
GÀSTRIC	0,33%	1,62%	PULMÓ MICROCÍTIC	2,60%	2,73%
PÀNCREES EXOCRÍ	0,23%	2,43%	ENDOMETRI	2,34%	3,24%
PULMÓ MICROCÍTIC	0,19%	0,54%	BUFETA URINÀRIA	2,24%	2,56%
BUFETA URINÀRIA	0,04%	2,16%	GÀSTRIC	2,17%	3,15%
RONYO	0,02%	0,54%	CAVITAT ORAL I OROFARINGE	2,07%	2,22%
SARCOMA PARTS TOVES	0,01%	0,27%	MESOTELIOMA	1,69%	1,53%
ENDOMETRI	0,01%	0,81%	ESÒFAG	1,46%	1,11%
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	0,00%	0,27%	SARCOMA PARTS TOVES	1,37%	1,02%
			RINOFARINGE / CAVUM	1,18%	0,43%
			NEUROENDOCRÍ	0,74%	1,36%
			CARCINOMA HEPÀTIC	0,69%	0,51%
			TIMOMA	0,66%	0,51%
			CEREBRALS	0,50%	0,68%
			PRÒSTATA	0,47%	1,02%
			CARCINOMA EPIDERMÒIDE CUTANI	0,45%	0,26%
			LARINGE/HIPOFARINGE	0,35%	0,09%
			RECTE	0,23%	0,60%
			CARCINOMA BASOCEL·LULAR	0,19%	0,17%
			CARCINOMA MERKEL	0,07%	0,17%
			VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	0,02%	1,11%
			CANCER UROTÈLIAL	0,00%	0,09%
			ADRENAL		0,09%
			ANAL		0,43%
			PÀNCREES ENDOCRÍ		0,51%
			TIROIDE		0,34%
			VESÍCULA BILIAR		0,09%

Taula 45. % Despesa i % pacients per localització tumoral, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic..

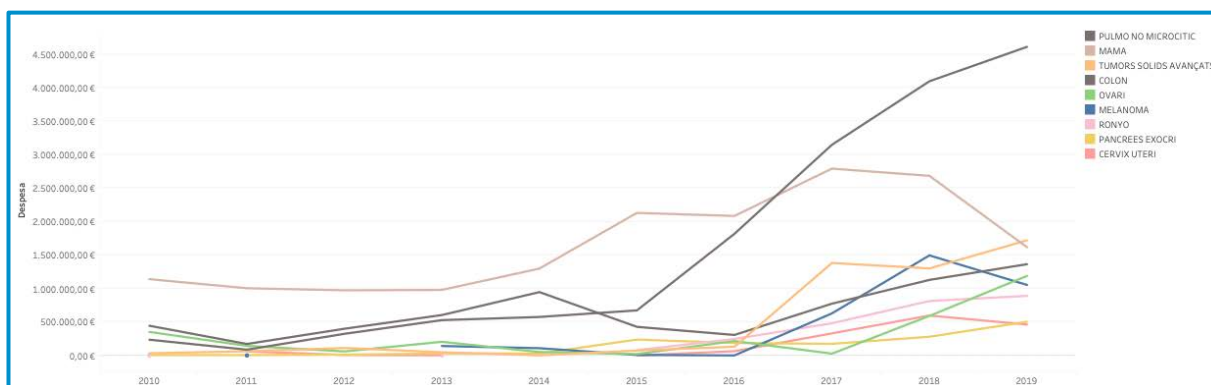


Figura 69. Despesa (€) per localització tumoral (80% de la despesa del 2019) i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

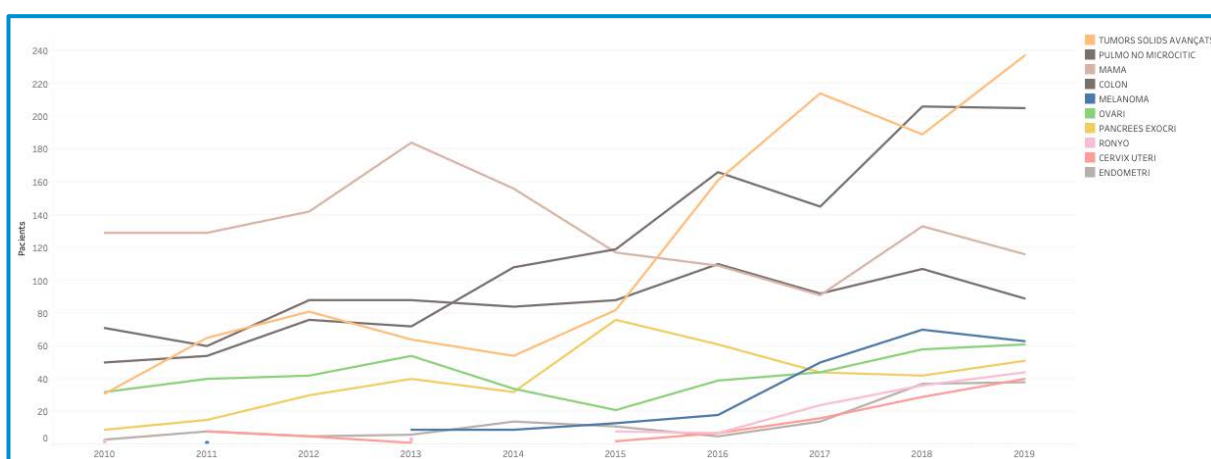


Figura 70. Número de pacients per localització tumoral (80 % dels pacients del 2019) i any, antineoplàstics IV, entorn assaig clínic.

5.3.2.2 Despesa evitada

5.3.2.2.1 Estimació aportació econòmica per promotor

Els fàrmacs utilitzats als assaigs clínics amb aportació per part del promotor, comercialitzats en el moment de la prescripció i considerats al preu equivalent al que seria en aquell moment el cost real de compra per a l'HUVH, segons la metodologia descrita als apartats 4.4.3, 4.6.2.1 i 4.6.3.1, han suposat una aportació econòmica de 107.306.084 € durant tot el període d'estudi 2010-2019 (72.266.379 € per a fàrmacs IV i 35.039.705 € per a fàrmacs OR) (taula 37). S'estima que aquesta quantitat és la quantitat econòmica aportada en concepte de tractament farmacològic pels promotors per a la realització de l'assaig, i que en cas de no disposar-se de promotor hauria d'haver aportat el centre investigador.

5.3.2.2 Estimació despesa potencial evitada

Per obtenir una aproximació al cost real que haurien suposat tractar els pacients inclosos en assaigs clínics al nostre centre, s'han estimat els costos que aquests pacients, segons la patologia tumoral que presenten, haurien suposat en cas d'haver rebut els tractaments assistencials aplicats a la població de l'entorn assistencial per a la mateixa patologia i en les mateixes dates de la prescripció dels tractaments d'assaig (segons metodologia descrita a l'apartat 4.6.3.2). La quantitat resultant d'aquesta aproximació és la despesa farmacològica potencialment evitada al nostre centre per l'existència d'assaigs clínics.

A la taula 46 es mostra una despesa potencialment evitada de 92.662.609 € per a tot el període d'estudi de tractaments en assaig durant 2010-2019 (34.463.891 € per a fàrmacs IV i 58.198.718 € per a fàrmacs OR).

La despesa potencialment evitada en fàrmacs IV per a cada localització tumoral cada any es detalla a la taula 47.

Any	Antineoplàstic IV	Antineoplàstic OR	Total
2010	1.650.750 €	4.541.115 €	6.191.865 €
2011	1.205.680 €	6.829.844 €	8.035.524 €
2012	1.322.395 €	4.141.530 €	5.463.925 €
2013	2.349.744 €	3.994.676 €	6.344.420 €
2014	2.157.533 €	4.933.760 €	7.091.293 €
2015	3.034.919 €	6.474.355 €	9.509.274 €
2016	4.087.619 €	6.370.112 €	10.457.731 €
2017	4.722.001 €	5.911.956 €	10.633.957 €
2018	7.266.822 €	7.196.238 €	14.463.060 €
2019	6.666.428 €	7.805.132 €	14.471.560 €
	34.463.891,00 €	58.198.718,00 €	92.662.609,00 €

Taula 46. Despesa (€) antineoplàstics IV + OR potencialment evitada per assaig clínic, per any.

Resultats

Localització tumoral	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
ADRENAL	- €	- €	- €	- €	- €	- €	173,00 €	232,00 €	- €	27,00 €
ALTRES TUMORS CUTANIS	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
ANAL	- €	216,00 €	28,00 €	- €	- €	- €	- €	- €	27.720,00 €	25.030,00 €
BUFETA URINÀRIA	7.888,00 €	7.272,00 €	1.014,00 €	2.772,00 €	1.140,00 €	4.186,00 €	7.770,00 €	997,00 €	7.884,00 €	39.650,00 €
CARCINOMA HEPÀTIC	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	470,00 €	26.238,00 €
CANCER UROTELIAL	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
CARCINOMA BASOCEL·LULAR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
CARCINOMA EPIDERMÒIDE CUTANI	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	144,00 €
CARCINOMA ESCATÓS	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
CAVITAT ORAL I OROFARINGE	28.311,00 €	3.357,00 €	14.800,00 €	23.984,00 €	34.276,00 €	109.341,00 €	289.279,00 €	310.847,00 €	170.380,00 €	139.626,00 €
CEREBRALS	- €	3.680,00 €	1.327,00 €	- €	3.112,00 €	40.990,00 €	11.218,00 €	5.622,00 €	11.956,00 €	34.322,00 €
CÈRVIX UTERÍ	- €	3.376,00 €	565,00 €	102,00 €	- €	2.944,00 €	15.323,00 €	23.246,00 €	363.669,00 €	209.988,00 €
CÒLON	468.643,00 €	221.040,00 €	325.021,00 €	224.179,00 €	246.136,00 €	375.244,00 €	617.870,00 €	572.424,00 €	609.151,00 €	559.801,00 €
ENDOMETRI	3.150,00 €	1.360,00 €	660,00 €	914,00 €	2.254,00 €	1.595,00 €	545,00 €	1.946,00 €	28.342,00 €	24.776,00 €
ESÒFAG	- €	729,00 €	- €	216,00 €	204,00 €	104,00 €	- €	392,00 €	1.253,00 €	1.021,00 €
GÀSTRIC	6.942,00 €	14.218,00 €	12.340,00 €	21.943,00 €	23.303,00 €	50.018,00 €	82.239,00 €	117.953,00 €	152.280,00 €	110.349,00 €
GERMINAL TESTICULAR	- €	249,00 €	- €	- €	- €	- €	772,00 €	- €	606,00 €	- €
GIST	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
LARINGE/HIPOFARINGE	- €	- €	36,00 €	7.176,00 €	21.310,00 €	23.968,00 €	46.640,00 €	21.164,00 €	78.880,00 €	10.235,00 €
MAMA	814.295,00 €	688.644,00 €	652.788,00 €	1.014.880,00 €	1.086.657,00 €	1.122.744,00 €	1.321.762,00 €	962.986,00 €	1.375.777,00 €	1.009.461,00 €
MELANOMA	- €	1.061,00 €	- €	3.843,00 €	222.957,00 €	362.193,00 €	362.484,00 €	788.270,00 €	1.404.668,00 €	1.531.985,00 €
CARCINOMA MERKEL	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
MESOTELIOMA	- €	- €	26.190,00 €	17.985,00 €	70.112,00 €	13.989,00 €	64.820,00 €	57.244,00 €	96.888,00 €	1.530,00 €
NEUROENDOCRÍ	- €	- €	- €	- €	- €	2.585,00 €	160.910,00 €	437.502,00 €	438.888,00 €	235.648,00 €
OSTEOSARCOMA	- €	826,00 €	- €	2.256,00 €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
OVARI	115.841,00 €	71.670,00 €	77.900,00 €	102.438,00 €	50.320,00 €	53.492,00 €	80.481,00 €	49.618,00 €	233.044,00 €	192.133,00 €
PÀNCREES ENDOCRÍ	1.002,00 €	2.285,00 €	3.016,00 €	5.916,00 €	8.378,00 €	- €	- €	- €	272,00 €	372,00 €
PÀNCREES EXOCRÍ	5.970,00 €	7.485,00 €	7.530,00 €	26.200,00 €	46.384,00 €	160.012,00 €	59.706,00 €	61.292,00 €	76.333,00 €	114.262,00 €
PENIS	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
PRIMARI DESCONEGUT	- €	- €	- €	- €	135,00 €	3.328,00 €	234,00 €	- €	- €	- €
PRÒSTATA	26.928,00 €	20.538,00 €	9.703,00 €	25.783,00 €	36.975,00 €	6.950,00 €	31.092,00 €	95.032,00 €	79.530,00 €	56.034,00 €
PULMÓ MICROCÍTIC	1.052,00 €	340,00 €	1.490,00 €	2.128,00 €	872,00 €	1.254,00 €	5.160,00 €	14.259,00 €	23.562,00 €	3.858,00 €
PULMÓ NO MICROCÍTIC	115.950,00 €	120.204,00 €	168.492,00 €	159.552,00 €	282.096,00 €	442.800,00 €	613.900,00 €	793.928,00 €	1.073.257,00 €	1.213.712,00 €
RECTE	18.744,00 €	9.450,00 €	4.003,00 €	6.412,00 €	6.610,00 €	6.472,00 €	73.602,00 €	18.224,00 €	20.557,00 €	23.802,00 €
RINOFARINGE / CAVUM	- €	- €	- €	- €	- €	- €	248,00 €	284,00 €	6.895,00 €	720,00 €
RONYÓ	34.896,00 €	- €	- €	51.867,00 €	- €	218.008,00 €	184.695,00 €	337.071,00 €	583.680,00 €	961.380,00 €
SARCOMA DE PARTS TOVES	615,00 €	12.024,00 €	15.270,00 €	5.678,00 €	11.438,00 €	26.068,00 €	54.768,00 €	45.873,00 €	315.544,00 €	87.341,00 €
SARCOMA EWING	- €	1.096,00 €	222,00 €	- €	2.864,00 €	1.612,00 €	1.584,00 €	5.023,00 €	5.967,00 €	- €
SARCOMA KAPOSI	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
TIMOMA	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	178,00 €	1.314,00 €
TIROIDE	- €	- €	- €	- €	- €	- €	344,00 €	572,00 €	- €	- €
TUMOR NEUROENDOCRÍ	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
TUMOR VESICAL NO INFILTRANT	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €
TUMORS SÒLIDS AVANÇATS	- €	14.560,00 €	- €	643.520,00 €	- €	5.022,00 €	- €	- €	79.191,00 €	45.741,00 €
VESICULA BILIAR	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	78,00 €
VIES BILIARS EXTRAHEPÀTIQUES	523,00 €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	- €	5.850,00 €
Total anual	1.650.750,00 €	1.205.680,00 €	1.322.395,00 €	2.349.744,00 €	2.157.533,00 €	3.034.919,00 €	4.087.619,00 €	4.722.001,00 €	7.266.822,00 €	6.666.428,00 €
Total general	34.463.891 €									

Taula 47. Despesa (€) antineoplàstics IV potencialment evitada per assaig clínic, per localització tumoral i any.

A la següent taula es detalla com a resum final, per a cada any i per al total període 2010-2019 (taula 48):

- La despesa del tractament global de la població assistencial: 126.148.006 € (tractament antineoplàstic 120.396.096 € i tractament de suport 5.171.910 €)
- L'aportació econòmica en antineoplàstics per part dels promotors d'assaig clínic: 107.306.084 €
- La despesa en antineoplàstics potencialment evitada per inclusió en assaig clínic: 92.662.609 €

A la figura 71 es presenten els percentatges que representen, respecte el total de la despesa en antineoplàstics de les dues poblacions, la despesa per al tractament de la població assistencial, mitjana del 66% (interval del 41% al 82%) i l'aportació econòmica per part dels promotors, mitjana del 44% (interval del 18% al 59%). D'altra banda, l'aportació econòmica dels promotors representa un 89% de la despesa que ha suposat per a l'HUVH el tractament amb antineoplàstics de la població assistencial.

A la figura 72 es presenten els percentatges que representen, respecte el total de la despesa en antineoplàstics de les dues poblacions, la despesa per al tractament de la població assistencial, mitjana del 62% (interval del 49% al 60%) i la despesa potencialment evitada per la realització d'assajos clínics, mitjana del 48% (interval del 40% al 51%). D'altra banda, la despesa potencialment evitada representa un 77% de la despesa que ha suposat per a l'HUVH el tractament amb antineoplàstics de la població assistencial.

L'aportació per promotors i la despesa potencialment evitada han suposat un 9,42% i un 8,13% del total de despesa en fàrmacs MHDA per a l'HUVH.

Tractament total entorn assistencial, despesa											
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Antineoplàstics IV	6.565.263 €	4.464.740 €	4.695.722 €	4.436.132 €	5.770.959 €	7.596.964 €	9.769.375 €	9.475.022 €	11.252.776 €	12.666.317 €	76.693.270 €
Antineoplàstics OR	2.579.163 €	3.271.684 €	2.853.205 €	2.437.685 €	3.302.873 €	4.346.928 €	4.581.945 €	4.990.955 €	6.723.301 €	8.615.087 €	43.702.826 €
TOTAL ANTINEOPLÀSTICS	9.144.426 €	7.736.424 €	7.548.927 €	6.873.817 €	9.073.832 €	11.943.892 €	14.351.320 €	14.465.977 €	17.976.077 €	21.281.404 €	120.396.096 €
Antiemètics	252.598 €	149.146 €	80.865 €	102.012 €	97.625 €	86.005 €	110.673 €	73.862 €	59.853 €	59.115 €	1.071.755 €
Eritropoetines	182.782 €	261.803 €	220.567 €	132.728 €	105.447 €	140.141 €	126.266 €	142.798 €	88.147 €	61.093 €	1.461.773 €
Factors G-CSFs	582.602 €	336.822 €	377.331 €	92.995 €	139.564 €	199.158 €	207.005 €	69.604 €	32.554 €	43.919 €	2.081.554 €
Hipocalcemians		195.329 €	224.430 €	120.942 €	36.513 €	61.983 €	121.613 €	116.241 €	116.079 €	143.697 €	1.136.827 €
TOTAL SUPORT	1.017.982 €	943.100 €	903.193 €	448.677 €	379.149 €	487.287 €	565.557 €	402.505 €	296.634 €	307.825 €	5.751.910 €
Total general	10.162.408 €	8.679.524 €	8.452.120 €	7.322.494 €	9.452.981 €	12.431.179 €	14.916.877 €	14.868.482 €	18.272.711 €	21.589.229 €	126.148.006 €
Antineoplàstics entorn assistencial, despesa											
Antineoplàstics	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
IV	6.565.263 €	4.464.740 €	4.695.722 €	4.436.132 €	5.770.959 €	7.596.964 €	9.769.375 €	9.475.022 €	11.252.776 €	12.666.317 €	76.693.270 €
OR	2.579.163 €	3.271.684 €	2.853.205 €	2.437.685 €	3.302.873 €	4.346.928 €	4.581.945 €	4.990.955 €	6.723.301 €	8.615.087 €	43.702.826 €
Total general											120.396.096 €
Antineoplàstics entorn assaig clínic, aportació per promotor											
Antineoplàstics	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
IV	2.457.850 €	1.700.250 €	2.203.633 €	3.331.912 €	4.636.490 €	4.120.596 €	6.220.320 €	12.675.915 €	17.844.749 €	17.074.664 €	72.266.379 €
OR				1.845.309 €	2.022.064 €	2.876.494 €	3.545.183 €	6.086.139 €	8.166.853 €	10.497.663 €	35.039.705 €
Total general											107.306.084 €
Antineoplàstics entorn assaig clínic, despesa potencialment evitada											
Antineoplàstics	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
IV	1.650.750 €	1.205.680 €	1.322.395 €	2.349.744 €	2.157.533 €	3.034.919 €	4.087.619 €	4.722.001 €	7.266.822 €	6.666.428 €	34.463.891 €
OR	4.541.115 €	6.829.844 €	4.141.530 €	3.994.676 €	4.933.760 €	6.474.355 €	6.370.112 €	5.911.956 €	7.196.238 €	7.805.132 €	58.198.718 €
Total general											92.662.609 €

Taula 48. Despesa tractament tumors sòlids oncològics, període 2010-2019.

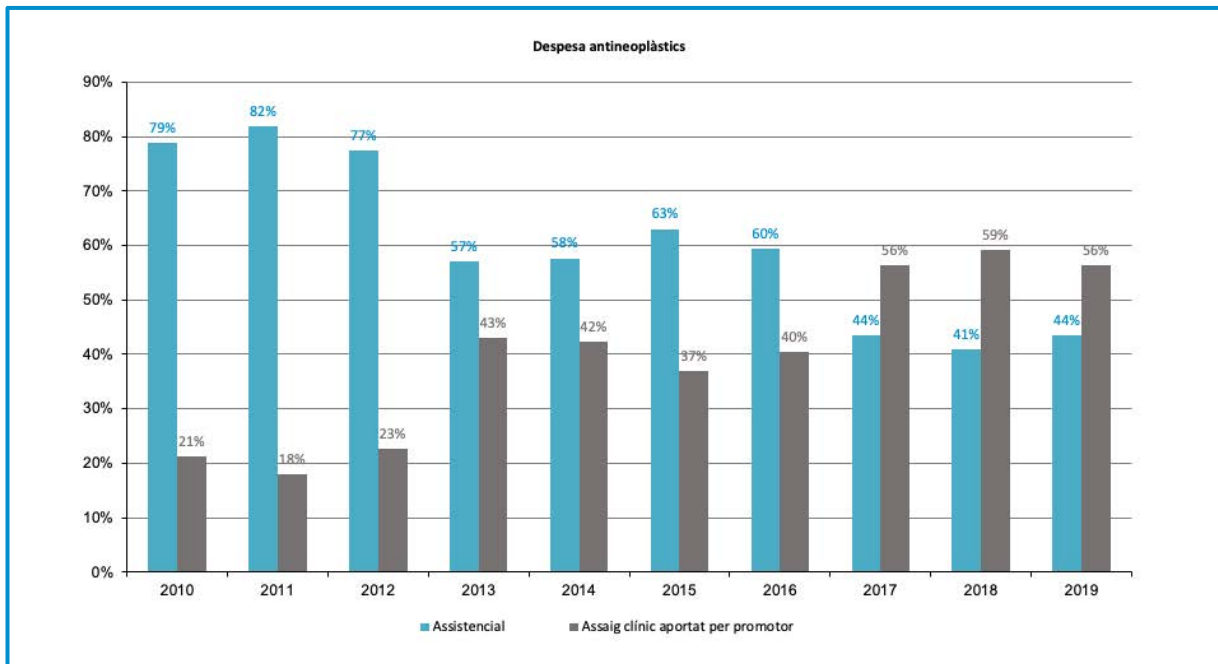


Figura 71. Proporció despesa antineoplàstics assistencial i aportada per promotor assaig clínic.

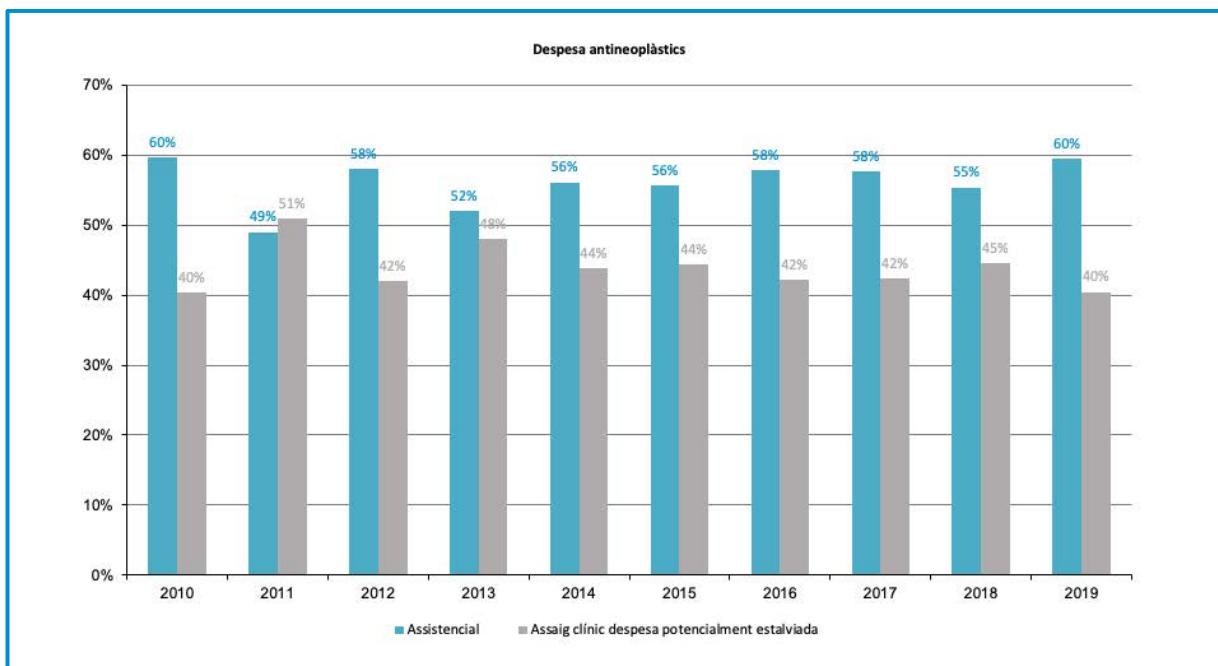


Figura 72. Proporció despesa antineoplàstics assistencial i potencialment evitada per assaig clínic.

6 Discussió

6.1 Entorn assistencial: antineoplàstics

Entre les línies estratègiques plantejades pel Pla contra el càncer a Catalunya es descriu garantir una atenció oncològica de qualitat i avaluar-ne els resultats clínics periòdicament⁸. Per la gran importància epidemiològica i l'impacte en els costos que tenen les intervencions oncològiques, l'avaluació de la seva efectivitat a la nostra pràctica clínica ha d'anar acompanyada d'una avaluació econòmica que permeti identificar aquelles intervencions que millorin els resultats en salut justificant els seus costos (eficiència o cost-efectivitat). Determinar el cost que representa el tractament d'una patologia permet un millor coneixement de l'impacte d'aquesta malaltia i la realització de projeccions de costos en el futur. Així mateix, el coneixement dels costos amb més detalls per fases de la malaltia proporciona una important informació per a les anàlisis cost-efectivitat de diferents iniciatives sobre alternatives de tractament. No hi ha informació sobre costos reals detallats del tractament farmacològic del càncer en el nostre entorn sanitari.

6.1.1 Anàlisi despesa per fàrmac

En el nostre estudi s'ha descrit una despesa total de 126.148.006 € per a tot el tractament oncològic, dels quals 120.396.096 € han estat els fàrmacs antineoplàstics, en condicions reals de practica clínica, per al tractament de tumors sòlids oncològics en una població de 13.209 pacients diferents durant el període 2010-2019. Un aspecte rellevant és la tendència al llarg del temps, en el nostre centre ha presentat unes variacions anuals molt variables del -15,40% al 32,01%. De dos estudis sobre la càrrega econòmica del càncer a Espanya fets al 2009 i 2015 respectivament^{13,217} la variació anual en fàrmacs antineoplàstics per al període 2009-2015 està sobre l'entorn de l'1 %, inferior a l'obtinguda en el nostre estudi del 6,12% anual per al període 2010-2015. Aquesta diferència pot explicar-se respecte el nostre per la diferent metodologia d'aquests estudis (despesa en fàrmacs a partir de les vendes hospitalàries i d'oficina de farmàcia, inclusió de teràpia hormonal, utilització de dades de costos de l'any 2015 per estimació a partir de les del 2017 ajustant per inflació anual) i per tractar-se de dos estudis diferents (fonts d'informació de despesa diferents), a diferència de l'homogeneïtat durant tot el període en el nostre.

S'ha distribuït el 75,22% per a teràpies dirigides (21,3% de pacients), el 17,25% per a citotòxics (76,37% de pacients), el 6,15% per a immunoteràpia (1,91% de pacients) i el 1,38% per a radiofàrmacs (0,38% de pacients). En evolució al llarg del període la despesa anual ha augmentat des del 2010 al 2019 en un 132,7%. El canvi més significatiu ha estat l'increment de la immunoteràpia (des d'un 5% fins un 12%) i en sentit decreixent els citotòxics (des d'un 31% a un 9%). En un estudi fet al Líban on s'avalua la tendència en increments dels costos de fàrmacs oncològics per al sistema públic de salut entre 2014 i 2016, es descriu un increment del 27% de la despesa després de la introducció de la immunoteràpia al 2015²³², pel què podem preveure que el nostre increment en immunoteràpia creixerà en els propers anys.

L'estudi de Bach et al. sobre estratègies per controlar l'augment de la despesa en fàrmacs contra el càncer analitza com els costos mensuals dels medicaments antineoplàstics en el moment de la seva comercialització s'ha vist multiplicat des d'abans de la introducció de teràpies dirigides⁶⁴. La disminució de despesa dels citotòxics no és tan deguda a la seva menor utilització, sinó a la disminució del seu preu. En l'anàlisi dels costos mensuals (teòrics en base a la posologia dels assaigs) dels fàrmacs aprovats per l'FDA entre 2000 i 2015 classificats en 4 grups farmacològics (agents dirigits a vies oncogèniques activades, agents antiangiogènics, agents immunoteràpics i agents quimioteràpics) inclosos en 74 estudis per a tractament de tumors sòlids oncològics es van trobar diferències mínimes entre les medianes de costos mensuals entre els grups, però sí una diferència significativament inferior per al grup de quimioteràpia⁶⁶. Això és coherent amb el fet que els citotòxics en el nostre estudi contribueixen molt poc a la despesa (9% l'any 2019) pel seu baix preu en relació al de les teràpies innovadores, exceptuant tres citotòxics que es troben entre els 34 fàrmacs que generen el 90% de la despesa: pemetrexed, trabectedina i paclitaxel-albúmina, tots ells d'alt preu per disposar encara d'exclusivitat per període de patent no finalitzat.

Pel que fa als principis actius amb major contribució, dels 34 principis actius que l'any 2019 representen el 90% de la despesa, el 76,5% són principis actius teràpies dirigides (72,69% de la despesa). Destaca la variació incremental de la despesa generada per fàrmacs emergents en els darrers anys del període, com els inhibidors de ciclines (palbociclib, ribociclib), els nous agents anti-HER2 (pertuzumab, trastuzumab emtansina) i els nous inhibidors dels punts de bloqueig immunitari (nivolumab, pembrolizumab). A l'estudi libanès el trastuzumab és el fàrmac amb major cost en el període 2014-2016, passant a ser substituït en el rànquing pel pembrolizumab, que juntament amb el nivolumab en tercer lloc representen el 19% del pressupost anual del 2016 per a només un 3% dels pacients²³². En el nostre estudi per rànquing l'any 2019 destaquem palbociclib (9,49% despesa), els fàrmacs anti-HER2 amb un 19,8% (trastuzumab 8,60%, pertuzumab 7,97%, trastuzumab emtansina 3,23%), bevacizumab 7,83%, anti-PD 11,32% (nivolumab 6,36%, pembrolizumab 3,59%, atezolizumab 1,37%) i anti-EGFR 7,27% (cetuximab 4,88%, panitumumab 2,39%).

Una de les estratègies adoptades per les autoritats sanitàries en alguns països per a assolir majors eficiències i millorar l'accés a fàrmacs per al tractament del càncer és la implementació de l'ús de genèrics i de biosimilars^{233,234}, finançats pel sistema sanitari a un preu significativament inferior que el medicament de referència. En el nostre estudi hi ha una significativa reducció de preus per als principis actius que han disposat de genèrics i per al trastuzumab per incorporació del biosimilar.

S'observa la davallada en la despesa que ha suposat aquesta estratègia especialment en teràpies dirigides per la seva més alta contribució en els costos, alguns casos són erlotinib i sorafenib (reduccions del 2019 en relació al 2010 del 73,58% i 52,68%, respectivament).

També s'afecta el cost de la teràpia original per la competència que suposa la penetració en el mercat del genèric, és el cas de l'imatinib marca original, per al què només ha finalitzat el

període d'exclusivitat atorgat per la patent en la indicació de leucèmies però encara no en el GIST, també ha vist baixar el seu cost i s'ha reflectit en el decrement de la despesa del seu ús per al tractament del GIST (variació decremental -94,39%).

L'únic antineoplàstic biològic que disposa de biosimilar al nostre país durant el període d'estudi, el trastuzumab, s'ha introduït al nostre centre l'any 2019. En aquest any s'han tractat amb trastuzumab 188 pacients de càncer de mama, amb l'original el 79% d'elles ocasionant un 96,1% de la despesa en trastuzumab, i el 21% amb el biosimilar ocasionant només el 3,9% de la despesa en trastuzumab. S'espera la implantació en breu del bevacizumab biosimilar, comercialitzat a Espanya des de juliol-2020^{230,235,236}.

La introducció dels genèrics ha estat àmpliament incorporada en els citotòxics, amb disminucions notables dels preus de les especialitats farmacèutiques, així es detecta variació decremental important en la despesa de topotecan (-98,40%), epirubicina (-95,79%), docetaxel (-85,22%), bleomicina (-73,84%), irinotecan (-77,97%), oxaliplatí (-77,67%), temozolomida (-71,98%) i doxorubicina (-71,62%), sense haver variat sensiblement el patró de prescripció i el número de pacients tractats.

Altres hipotètics motius de disminució de despesa podrien ser:

- Disminució d'indicacions: bevacizumab, retirada de la indicació en càncer de mama metastàtic en primera línia en combinació amb docetaxel (assaig AVADO), al desembre-2010²³⁷, amb posterior aprovació de la combinació bevacizumab-capecitabina per a primera línia en pacients on els taxans o les antraciclins no es consideren adequats (assaig Ribbon-1)²³⁸. Al nostre centre va experimentar una reducció de la despesa del 65% del 2010 al 2011, i del 71% del 2010 al 2013, que després ha seguit creixent per ampliació d'indicacions però no ha estat fins al 2019 que ha arribat als mateixos nivells de despesa del 2010. Les pacients tractades amb bevacizumab per al càncer de mama en aquests anys han estat sensiblement diferents: 26 al 2010, 11 al 2011, 6 al 2013
- Reducció del número de pacients a tractar en determinades indicacions degut a l'aparició de biomarcadors predictius de resposta després de l'aprovació inicial del fàrmac: cetuximab i panitumumab es van aprovar inicialment en tota la població de càncer colorectal metastàtic, i després es va restringir el seu ús a la població RAS *wild-type* pels resultats que van demostrar la no resposta en població RAS mutada. En el nostre centre els pacients amb càncer colorectal metastàtic en tractament amb cetuximab o panitumumab van reduir-se en un 39,4% des de l'any 2011 (33 pacients) al 2014 (20 pacients) amb una reducció del 51,78% en la despesa associada^{239,240}
- Aparició d'alternatives més eficaces i/o menys tòxiques: fàrmacs anti-PD1 davant l'ipilimumab en melanoma, que juntament amb l'interferó-alfa i la fotemustina, han deixat d'utilitzar-se amb la incorporació dels inhibidors dels punts de control immunitari, que en la població assistencial es van iniciar amb l'ipilimumab com anti-CTLA-4 per al tractament del melanoma avançat, i que després ha estat complementat per altres inhibidors anti-PD-1 i anti-PD-L1 amb millor relació eficàcia-toxicitat i amb

ampliació d'indicacions, especialment nivolumab seguit de pembrolizumab. Al nostre estudi l'ipilimumab des del 2014 al 2019 ha vist disminuïda la seva despesa en un 61,77%

- Posada en marxa de programes d'usos gratuïts per a fàrmacs amb anterior cost elevat: l'AEMPS va revocar l'autorització de comercialització de l'olaratumab per a la seva única indicació en sarcoma de teixits tous a Espanya l'any 2019 quan el Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMA, després d'un inicial autorització en base a un estudi fase II, va recomanar-ho per l'absència de benefici en supervivència global detectat a l'assaig fase III Announce²⁴¹. Es va iniciar un programa de gratuïtat per als pacients que es trobaven en tractament en curs i per als que a criteri clínic hi havia benefici clínic. Al nostre estudi va disminuir la seva despesa en un 69,51% del 2018 al 2019

En la població assistencial del nostre centre s'han incorporat molts dels avenços més rellevants reconeguts per les entitats científiques de nivell internacional²¹⁰, sempre de forma seleccionada i avaluada i aprovada per la comissió d'usos especials del nostre centre³¹ quan no han estat prèviament avaluats per les administracions sanitàries nacionals, autonòmiques i locals, com són exemples entre els aprovats per l'FDA entre novembre-2018 i octubre-2019: olaparib en manteniment després de teràpia de primera línia basada en platí del càncer de pàncrees metastàtic amb mutació BRCA, teràpies dirigides i immunoteràpia en neoadjuvència en melanoma, sunitinib en neoadjuvència en càncer renal de pobre o intermedi pronòstic, enzalutamida combinada amb supressió androgènica estàndard en càncer de pròstata hormona sensible, lomustina en combinació amb temozolomida en glioblastoma de nou diagnòstic, inhibidors de BRAF +/- inhibidors de MEK per a càncer colorectal avançat amb mutació BRAF, inhibidors de PARP per al càncer d'ovari amb mutació BRCA (olaparib en el tractament de manteniment del càncer d'ovari amb mutació BRCA avançat després de teràpia de primera línia basada en platí, niraparib en càncer d'ovari avançat amb deficiència de recombinació homòloga prèviament tractat), darolutamida en càncer de pròstata no metastàtic resistent a la castració, trastuzumab emtansina en el tractament adjuvant del càncer de mama HER2+, larotrectinib en tumors amb fusió del gen NTRK en progressió i sense alternativa de tractament, apalutamida en càncer de pròstata metastàtic sensible a la castració, alpelisib en combinació amb fulvestrant en dones postmenopàusiques amb càncer de mama RH+ HER2- i mutació PI3KCA en progressió a teràpia endocrina, pembrolizumab en càncer no microcític de pulmó avançat sense alteracions EGFR o ALK i expressió de PD-L1 \geq 1%, pembrolizumab en el tractament adjuvant del melanoma, cabozantinib en carcinoma hepatocel·lular prèviament tractat amb sorafenib.

Altres d'aquests avenços no han estat utilitzats per no estar aprovats per EMA, no existir programa d'ús especial en el nostre país, o per disposar d'assaigs clínics alternatius en el nostre centre. Per tant no s'han deixat de considerar tractaments innovadors que clínicament s'han considerat justificats en base a evidència científica, sempre que estiguessin disponibles en el nostre sistema sanitari, exceptuant els no autoritzats per la comissió d'usos especials per

no estar finançats per les administracions sanitàries per al seu ús en el sistema públic de salut^{45,242}.

6.1.2 Anàlisi despesa per localització tumoral

La informació sobre costos per patologies tumorals no es disposa a les administracions sanitàries. Les dades presenten les limitacions dels sistemes d'informació basats en la facturació, sense informació clínica i adaptat a regles de facturació (selecció de fàrmacs, selecció àmbit pacient d'Hospital de Dia i no hospitalitzat, preu d'especialitat farmacèutica de Catàleg i no preu real)²²⁵.

Al nostre estudi s'identifiquen 11 localitzacions tumorals que expliquen el 90% de la despesa i el 71% dels pacients, per ordre decreixent són: mama, pulmó no microcític, melanoma, còlon, pròstata, ronyó, ovari, neuroendocrí, cavitat oral i orofaringe, sarcoma de parts toves i tiroide.

El càncer de mama destaca tots els anys per ser la patologia que representa més despesa (34,64%) però també implica el major número de pacients (26,32%). Per a aquest motiu s'ha analitzat aquesta patologia amb major detall, i també per tractar-se també d'una malaltia molt heterogènia i amb clar biomarcadors predictius de resposta a fàrmacs. La diversitat de la malaltia es pot caracteritzar per marcadors moleculars en 4 subgrups: HER2-/RH+, HER2+/RH-, HER2+/RH+ i triple negatiu HER2-/RH-²³¹. A la nostra mostra la prevalença del subgrup HER2+ en tractament (33%) està sobreestimada respecte la incidència documentada del 25,2% (HER2+/RH- i HER2+/RH+)²⁴³ per haver identificat pacients amb tractament amb anti-HER2 del total de pacients sense identificació de subtipus en el creuament de dades, i per concentració en aquesta anàlisi longitudinal all llarg del temps de llargues supervivents amb el tractament anti-HER2 continuat. La rellevància de la diferència del cost mensual que hem identificat per als diferents subtipus intrínsecs (HER2 2.661 €/mes, Luminal 881 €/mes Triple negatiu 386 €/mes) ens fa plantejar el suggeriment de tarifes de facturació per subtipus en el pacient amb càncer de mama. Aquesta realitat és un exemple paradigmàtic de la necessitat de diferenciar els costos en aquelles patologies que disposen clarament de dianes moleculars susceptibles de rebre tractament dirigit que pot fer variar sensiblement el patró d'utilització de fàrmacs i la despesa associada conseqüent. També ens fa suggerir la necessitat de la revisió freqüent i contínua de la tarifa en funció de la incorporació de estàndards al tractament en la pràctica clínica, a la nostra anàlisi s'observa un increment en els costos en els darrers anys pels tractaments incorporats en les pacients HER2 (fàrmacs anti-HER2 especialment doble bloqueig amb pertuzumab i trastuzumab a la neoadjuvència, i TDM-1 a l'adjuvència en pacients sense RC post cirurgia) i en les Luminals (inhibidors de ciclines). En canvi en les pacients Triple negatiu no hi ha gran variació de costos en el període d'estudi però es preveu un increment important en el cost per pacient Triple negatiu en els propers temps per la incorporació al seu tractament dels inhibidors dels punts de bloqueig immunitari, amb resultats molt positius i que ja han obtingut l'aprovació per part de l'EMA en aquesta indicació^{244,245}. En

aquesta subpoblació els costos mensuals obtinguts mostren més variabilitat per tractar-se d'una població sense marcador clar ("diagnòstic per exclusió") i per tant més heterogènia, i per tractar-se d'una mostra poblacional més petita. Els nostres resultats són coincidents amb els de l'estudi de Bermejo de las Heras et al., realitzat a Espanya basant-se en un model d'incidències i enquesta a experts nacionals, on es conclou que la càrrega econòmica del càncer de mama a Espanya és significant però que difereix per estatus HER2 i RH, sent els pacients HER2-/RH+ els de més despesa per la seva major prevalença però els HER2+/RH+ els de més alt cost individual. Els costos per al tractament actiu de seguiment durant 5 anys en aquest estudi (entre 20.366 € i 150.131 € segons el subtipus, i mitjà de 58.664 €) són majors que els obtinguts al nostre estudi per a la cohort completa de seguiment de 10 anys (HER2 36.671 €, Luminal 4.312 €, Triple negatiu 3.035 €), explicat per la diferent forma d'estimar les característiques de la mostra i dels tractaments aplicats (model teòric d'incidència i càlcul teòric per enquesta a experts) i del seu cost (basats en preus de catàleg, molt més elevats que els reals del nostre centre)²⁴⁶. Altres estudis presenten dades similars a les nostres. L'estudi realitzat al 2009 sobre cost-efectivitat del tractament amb docetaxel trisetmanal i paclitaxel setmanal en el càncer de mama metastàtic a Espanya estima el cost del tractament complet per pacient (incloent costos de fàrmac, premedicació, preparació i administració) en 7.078,08 € i 10.224,49 € respectivament²⁴⁷. Un altre estudi realitzat al nostre país sobre cost-utilitat dels diferents paclitaxels i posologies en el tractament del càncer de mama metastàtic en progressió, estima uns costos per tractament entre 1.970 € (paclitaxel trisetmanal), 2.995 € (paclitaxel setmanal) i 5.384 € (paclitaxel-albúmina trisetmanal)²⁴⁸. També estan alineats amb els nostres resultats els costos calculats per Capri et al. en un estudi per al càncer de mama en una mostra poblacional de 12.580 pacients a la província de Milà entre 2007 i 2011 basant-se en dades de la pràctica clínica real del registre italià de l'AIFA, on es descriu un cost mitjà del tractament per pacient de 8.780 €, amb una gran variabilitat i dispersió dels resultats entre els 71 centres analitzats²⁴⁹.

El melanoma s'ha trobat ser la patologia amb costos per pacient més alt, i més emergents en la despesa total, però també una de les que ha experimentat un canvi més important en la supervivència. Ha estat la tercera patologia tumoral en la contribució a la despesa total (9,74%), i en canvi la catorzena en número de pacients tractats (2,02%). El seu cost mitjà per pacient ha estat de 37.020 €. Aquesta localització tumoral és el paradigma de l'encariment del tractament del càncer per la incorporació de noves teràpies d'alt cost, com es demostra en una revisió de 9 estudis sobre el cost-efectivitat dels tractaments per al melanoma avançat amb la introducció de les innovacions terapèutiques amb inhibidors de BRAF-MEK i amb immunoteràpia, que descriu grans diferències en els costos mitjans per pacient dels tractaments amb els citotòxics temozolomida (6.902 € any 1999, dacarbazina 3.697 € any 1999) o amb les noves teràpies vemurafenib 49.938 € any 2013, dabrafenib-trametinib 194.876 € any 2015, nivolumab-ipilimumab 259.293 € any 2015²⁵⁰. Amb la recent incorporació d'aquesta innovació en el tractament de la malaltia locoregional la despesa i el cost per pacient es veuran encara més incrementats en els propers temps, en el nostre estudi el tractament de la malaltia locoregional ja ha suposat el 21,5% del cost total de la patologia

l'any 2019. En una avaluació recent de l'impacte dels costos del melanoma a diferents països europeus s'evidencia l'alt cost d'aquesta patologia i s'apunta a la necessitat de disminuir la càrrega global de la mateixa amb estratègies de prevenció i de detecció precoç per a aconseguir potencials estalvis rellevants tant des de la perspectiva social i sanitària com econòmica a Europa²⁵¹.

El càncer no microcític de pulmó representa el 12,42% de la despesa per l' 11,42% de pacients en tot el període. El cost mitjà anual per a l'any 2019 és de 8.371 € per pacient, i el cost mitjà del tractament complet per pacient és de 10.004 € per a la malaltia avançada. També inferiors als obtinguts per González-García et al. sobre un model matemàtic teòric de cost-eficàcia del tractament de primera línia de la malaltia avançada on en l'època pre-immunoteràpia es descriuen costos mitjans per pacient de 15.594 €, 19.942 € i 36.095 € per als règims de tractament amb respectivament amb bevacizumab-cisplatí-gemcitabina, cisplatí-pemetrexed i bevacizumab-carboplatí-paclitaxel. S'estima en aquest estudi una reducció del 30% dels costos d'adquisició del pemetrexed amb la introducció del genèric²⁵².

El tractament del càncer de còlon i recte al nostre estudi ha suposat un 9,44% de la despesa per al 15,45% de pacients en tot el període. Els costos mitjans anuals per pacient per a l'any 2019 han estat de 5.475 € per al càncer de còlon i de 2.626 € per al de recte. Hi ha estudis que realitzen una anàlisi de cost-efectivitat i d'impacte pressupostari de diferents tractaments quimioteràpics en càncer colorectal avançat, on els costos reportats són sensiblement més alts que els nostres degut a que aquests estudis no es basen en la pràctica clínica diària, sinó que calculen costos a partir d'esquemes quimioteràpics consensuats a diferents hospitals espanyols, que no tenen en compte la variabilitat de la pràctica clínica^{253,254}. Més concordant amb els nostres resultats són els de l' estudi basat en la pràctica clínica i amb costos reals de l'atenció hospitalària del càncer colorectal en 699 pacients entre els anys 2000 i 2006 a un hospital de nivell 5 de la nostra RSB. S'identifica el cost dels fàrmacs (s'inclou costos d'Hospital de Dia, antineoplàstics i antiemètics) com un dels principals components del cost total, i amb més pes en fases més avançades. En aquell període d'estudi només s'utilitzava els citotòxics oxaliplatí, irinotecan, fluorouracil, i capecitabina i com teràpia dirigida el cetuximab, i el cost mitjà del tractament es descriu de 5.027 €, també amb gran dispersió de dades. Aquest cost és dels primers 5 anys des del diagnòstic i no contempla el seguiment a més llarg termini²⁵⁵. Un altre estudi també observacional retrospectiu basat en la pràctica clínica a un hospital públic basc descriu per a una mostra de 529 pacients amb CCR registrats entre el 2010 i el 2013 un cost mitjà del tractament quimioteràpic per pacient, molt similars als nostres, en estadi localitzat de 1.033,2 € (1.165 € per a còlon i 567 € per a recte localitzats en el nostre estudi durant tot el període) i en estadi metastàtic de 12.789,3 € (8.413 € per a còlon i 7.041 € per a recte avançats en el nostre estudi durant tot el període)²⁵⁶. Altres estudis en el nostre entorn presenten resultats de costos mitjans més alts si es calculen amb preus PVL de catàleg²⁵⁷.

Malgrat hi ha un augment progressiu d'avaluacions econòmiques sobre malalties oncològiques a Espanya, els estudis són escassos i amb força heterogeneïtat quant als

mètodes d'anàlisi i les fonts d'informació. Per altra banda, la publicació de resultats negatius o la falta de tractaments dirigits a tumors més orfes en els que la quimioteràpia fracassa (ex pulmó microcític avançat, melanoma abans de l'aparició de les innovacions) poden haver provocat que aquestes neoplàsies rebin menys atenció que d'altres on la millora en la supervivència segueix augmentant²⁵⁸. En els estudis econòmics s'utilitza molt sovint el PVL de les especialitats farmacèutiques²⁵⁹, encara que és habitual que als centres hospitalaris públics s'adquireixin a un cost menor del màxim establert, bé sigui per les deduccions contemplades a la legislació^{35,36,228}, com pels descomptes addicionals aconseguits pels procediments de compra establerts a les institucions sanitàries públiques i aplicant les deduccions especials i els abonaments corresponents als acords de finançament previstos per la legislació espanyola²²⁷ i per l'administració sanitària autonòmica²²⁹. Un altre factor a considerar en la comparació de costos per pacient assistencial, són els elements que poden afectar el perfil de població assistencial atesa, com els fluxos de pacients seleccionats per a ser inclosos en assaigs clínics amb teràpies innovadores i la seva influència sobre el patró d'ús de fàrmacs en la població assistencial romanent que no compleix els criteris d'inclusió en estudis clínics. En el nostre centre aquesta experiència és altament determinant, com es veurà en l'apartat corresponent.

El nostre estudi és una descripció de la globalitat de la despesa farmacèutica a partir d'informació de costos reals de la nostra pràctica hospitalària, i de totes les teràpies i tipus de tumors sòlids tractats al nostre centre, independentment de factors que poden induir al biaix com la prevalença o els resultats de salut en cadascuna d'elles. Aquest tipus d'informació sobre tots els diferents tipus de càncers pot ser útil per a conèixer millor la càrrega socioeconòmica de la malaltia i pot ser determinant per a destinar els recursos públics i fons per a recerca, especialment en aquelles àrees on la informació és escassa i per tant on són necessaris més estudis. L'aportació en coneixement de la despesa de la teràpia oncològica és de gran valor pel seu realisme i abast.

6.2 Tractament de suport

En aquest estudi no s'han contemplat tots els fàrmacs utilitzats per al tractament de suport del pacient oncològic, però sí els més rellevants en utilització i despesa per a la prevenció i maneig dels principals efectes adversos del tractament antineoplàstic específic, i d'alguna de les complicacions associades a la malaltia oncològica^{260,261}. Aquest tractament de suport ha representat en tot el període una despesa global de 5.751.910 €, que suposa el 4,6% de tota la despesa per al tractament de tumors sòlids de la població de pacients oncològics atesa a l'HUVH. Aquest percentatge ha anat decreixent de forma important al llarg dels anys des del 10% l'any 2019 a l'1,4% l'any 2019, conseqüència de que la gran recerca i aparició d'innovació en oncologia ha estat en el coneixement de la biologia molecular del càncer i del seu tractament antineoplàstic específic, amb canvis en estàndards per incorporació de novetats d'alt cost.

La introducció dels fàrmacs 5-HT3 a l'arsenal terapèutic de la prevenció i tractament de nàusees i vòmits induïts pel tractament antineoplàstic va significar un increment de la despesa en aquest grup de fàrmacs de suport. Durant el període d'estudi s'han incorporat els genèrics d'aquests antioserotoninèrgics, amb una baixada tan important de la seva despesa, que no ha arribat a ser compensada per l'aparició del grup de nous fàrmacs antiemètics antagonistes dels receptors NK1, de manera que la despesa en antiemètics el 2019 en relació a la del 2010, tot i haver incrementat en un 42,5% els pacients sotmesos a tractament específic antineoplàstic, ha experimentat una reducció del 76,6%.

L'ús d'eritropoetines per a la prevenció i tractament de l'anèmia simptomàtica en pacients amb tumors sòlids oncològics tractats amb quimioteràpia s'ha vist disminuït des de l'aparició al 2008 de les primeres publicacions sobre increment del risc de tromboembolisme venós, de progressió tumoral i de menor temps de supervivència en pacients oncològics tractats amb epoetines, que va promoure l'emissió d'alertes i recomanacions a la comunitat científica per part de les autoritats sanitàries. Les recomanacions van ser tractar l'anèmia només en condicions de fitxa tècnica autoritzades on el benefici/risc es manté favorable, únicament si l'anèmia és simptomàtica i té impacte en la salut del pacient, amb una concentració objectiu a assolir d'hemoglobina en l'interval 10 a 12 g/dl, sense superar els 12 g/dl, amb seguiment estricte de les concentracions d'hemoglobina per a conseqüents ajustaments de dosi, i seguir mantenint la transfusió sanguínia com opció preferent atesa l'associació de l'ús d'epoetines a progressió de la malaltia i menor supervivència, considerant només l'ús de les mateixes en aquells casos en què els beneficis en terme de qualitat de vida superin el possible risc de progressió de la patologia tumoral²⁶². Aquesta recomanació s'ha recollit en les diferents guies clíniques internacionals²⁶³ i s'ha seguit mantenint per part de les agències reguladores sanitàries, estenent-les a les eritropoetines biosimilars per la seva bioequivalència en termes d'efectivitat i seguretat²⁶⁴. En el nostre estudi la despesa en eritropoetines ha suposat un 1,16% del total del tractament del pacient oncològic i un 25,41% del total del tractament de suport, i ha disminuït progressivament en despesa però també en número de pacients (reducció d'un 10,78% de pacients tractats amb eritropoetines l'any 2019 en relació al 2010). La introducció dels biosimilars en el nostre centre s'ha fet l'any 2019 amb una considerable reducció de la despesa en proporció al número de pacients tractats (31% l'any 2019), i és d'esperar que aquesta tendència vagi progressant en els propers temps, en aquest àmbit que va significar l'aprovació per part de l'EMA del primer biosimilar en càncer des de ja fa més d'una dècada i amb una disponibilitat de grans quantitats de dades que garanteixen la seva eficàcia i seguretat²⁶⁵.

Existeixen diferents formes de factors estimulants del creixement de colònies comercialitzades al nostre país, filgrastim, lenograstrim, les formes conjugades covalents amb polietilenglicol de durada sostinguda pegfilgrastim i lipegfilgrastim, i els biosimilars del filgrastim. L'eficàcia dels diferents G-CSFs s'ha avaluat en diversos assaigs clínics i metanàlisis, i les diferents guies clíniques internacionals els consideren equivalents i defineixen la seva selecció en funció de criteris de conveniència, cost i la situació clínica del pacient^{266,267}. No

han variat les recomanacions generals per al seu ús en el tractament de la neutropènia en general, però sí en la profilaxi primària, anteriorment estava recomanada per a un risc de neutropènia febril induït per règims quimioteràpics (juntament amb altres factors de risc dependent del pacient) superior al 40% i va passar a recomanar-se per a règims amb el risc superior al 20%^{266,267,268}. Les nombroses avaluacions econòmiques han anat adaptant-se a l'aparició de formes primer pegilades i després biosimilars²⁶⁹. Aquests canvis van veure's reflectits al nostre centre amb la revaluació del protocol d'ús dels G-CSFs i la introducció del filgrastim biosimilar l'any 2017, fomentant el seu ús generalitzat (comentant el canvi d'original a biosimilar amb el pacient i documentant-lo a la història clínica) i amb restricció de l'ús del pegfilgrastim (en pacients en els què es repeteixi la neutropènia clínicament significativa malgrat la introducció del filgrastim no pegilat i sempre prèvia autorització com indicació excepcional a avaluar per la comissió d'usos especials del centre³¹), amb un canvi important del patró d'ús dels dos principis actius i una reducció global de la despesa associada.

Pel que fa referència als fàrmacs hipocalcemiants, el cost mitjà per pacient tractat amb el bifosfonat àcid zoledrònic s'ha vist molt reduït per la incorporació del genèric a partir de l'any 2014. L'altre fàrmac hipocalcemiant utilitzat en oncologia és l'anticòs monoclonal denosumab, que es va començar a utilitzar l'any 2013. Denosumab va ser avaluat per la CFT-ICS (2013) per a la seva indicació aprovada en administració per via SC en la prevenció d'esdeveniments relacionats amb l'esquelet (ERE) en adults amb metàstasi òssia de tumors sòlids, i es va aprovar la inclusió a la guia farmacoterapèutica de l'ICS amb criteris de restricció d'ús: en pacients amb metàstasis òssies de neoplàsies de mama, pròstata i pulmó, que presentin una funció renal greument deteriorada (Cl Cr < 30 ml/min), o on l'administració IV d'àcid zoledrònic no sigui possible o en pacients que presentin intolerància o contraindicació als bifosfonats. Els inconvenients valorats per la CFT respecte l'àcid zoledrònic eren la seva major incidència d'osteonecrosi de maxil·lar i hipocalcèmia, i el cost. En el moment de la seva avaluació l'impacte econòmic incremental respecte l'àcid zoledrònic no es preveia molt elevat, però el cost efectiu incremental va augmentar molt amb l'aparició posterior de genèrics del zoledrònic per finalitzar del període d'exclusivitat atorgat per la patent²⁷⁰. Un estudi retrospectiu d'utilització realitzat en un hospital del nostre entorn va descriure un elevat ús del 60,5% de les dosis d'àcid zoledrònic administrades sense quimioteràpia intravenosa concomitant²⁷¹, per la qual cosa es va considerar adequat mantenir l'àcid zoledrònic en aquests casos i reservar el denosumab per via SC com via alternativa en cas de no disponibilitat de la via IV.

6.3 Entorn RSB

Tot i que se sap que el càncer suposa una càrrega financera enorme, no s'ha publicat encara una revisió exhaustiva que resumeixi la informació disponible sobre la càrrega del càncer a Espanya ni a Catalunya. Una revisió descriptiva dels estudis publicats sobre el cost de la malaltia oncològica a Espanya identifica 27 estudis en els darrers 15 anys que descriuen els

costos assistencials atribuïbles al càncer i detecta una manca d'informació sobre la totalitat de patologies oncològiques, els estudis revisats només es centren en una selecció d'elles (càncer de pròstata, de mama, de còlon i recte, de pulmó, de coll uterí, de pell i de sarcoma de teixits tous) probablement per la seva alta incidència i mortalitat. També detecta diferències metodològiques considerables (disseny dels estudis, criteris per a la inclusió de pacients, fonts de dades per estimar els costos, el període d'estudi, el tipus de costos considerats i els enfocaments utilitzats per a estimar els costos indirectes de la pèrdua de productivitat) que porten a resultats molt heterogenis. Tampoc consta en molts casos la diferenciació entre els costos directes del cost exclusivament degut al tractament farmacològic²⁷². Aquesta limitació comparativa ja s'ha reportat en altres estudis fets en altres entorns²⁷³.

L'administració sanitària catalana ha impulsat el registre de pacients en tractament (RPT) en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica com a registre de dades clíniques que permet mesurar els resultats en salut mitjançant la recollida sistemàtica de dades sobre efectivitat i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual, per a tot l'àmbit del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT) i de forma homogènia en tot aquest àmbit^{43,44,45,274}. L' RPT ja disposa de 10 anys de recollida de dades²⁷⁴ per a retro-alimentar el sistema d'informació i millorar els estàndards de qualitat i eficiència de les prestacions farmacèutiques, i el CatSalut ha publicat informes d'avaluació de resultats amb alguns fàrmacs²⁷⁵.

Aquest programa per tant ha realitzat avaluacions de l'efectivitat d'alguns tractaments, però cal seguir amb l'avaluació farmacoeconòmica incorporant dades de cost-efectivitat, impacte pressupostari per fàrmacs i patologies, necessaris per a la retroalimentació del programa i la projecció de costos futurs i d'inversió. No coneixem publicació de dades comparatives de costos en el marc d'aquest programa. Tampoc serien globals per manca d'informació respecte els medicaments no harmonitzats o els que ja suposen un impacte pressupostari però estan encara pendents d'harmonitzar.

En el marc del nostre estudi hem volgut presentar les dades de l'anàlisi comparativa de costos per fàrmacs a partir de les dades de facturació acceptada pel CatSalut en una selecció de 8 centres del mateix nivell de complexitat i similar tipologia del servei d'oncologia, de l'entorn de la nostra regió sanitària, com a pas primer en aquesta avaluació comparativa de costos oncològics. Les dades mostren que durant tot el període d'estudi 2010-2019 hi ha un augment progressiu del número de pacients, de fàrmacs facturables i despesa associada. La despesa total facturada en fàrmacs citostàtics oncològics per a tot el període 2010-2019 és de 821.325.264 €, dels quals l'HUVH va facturar el 16% per a un 18% de la població atesa. Per tant l'HUVH és un centre amb una alta contribució a la despesa oncològica dels hospitals de nivell 7,6 i 5 de l'àrea seleccionada.

La facturació va augmentant al llarg dels anys del període, sent l'HUVH el que ho fa en menor proporció, augmentant la despesa en un 24,9% menys que el que augmenta en el total de la

població seleccionada. L'augment progressiu de facturació al llarg del període fa una inflexió en l'any 2011, quan tots els centres analitzats presenten una facturació menor que l'any anterior 2010. Aquesta situació és una constant per a tots els hospitals de la RSB analitzats. Per tant no s'atribueix a un factor determinant individual del nostre centre, sinó general que afecta la facturació per a tots els centres en una determinada forma similar. Una possible causa d'aquesta reducció de facturació de la medicació MHDA són les modificacions de preu (amb descomptes obligatoris del 15%, 7,5% i 4% segons el cas) de les especialitats farmacèutiques a càrrec del SNS que van aplicar-se l'any 2010 i 2011 dins de les polítiques adoptades després de la recessió del 2008 (ref RD 8/2010 i RD 9/2911). Espanya des d'aquestes modificacions és un dels països europeus amb els preus més baixos com es mostra a en un estudi sobre preus oficials de fàrmacs oncològics entre 15 països europeus membres de l'*European Organization of Cancer Institutes* (OECI) i *Cancer Core Europe*⁹⁵, sent Espanya un dels que disposaven de majors descomptes en comparació amb altres com França⁹⁶. Un altre estudi sobre els preus de 31 fàrmacs oncològics en 16 països europeus, Austràlia i Nova Zelanda mostra unes diferències entre el preu més alt i més baix entre el 28% i el 388%, amb els preus més alts a Suècia, Suïssa i Alemanya i els més baixos a Portugal, Espanya, Grècia i Regne Unit⁹⁷.

El cost mitjà per pacient també augmenta al llarg del període d'estudi, sent també menor proporcionalment aquest augment per a l'HUVH en relació al del total de la població seleccionada.

Quant a la comparativa de cost mitjà entre els centres, destaca l'HUVH com un centre de màxima eficiència, amb cost mitjà per pacient inferior a la mitjana dels costos mitjans dels hospitals seleccionats (excepte l'any 2010 amb un increment del 5%, la resta d'anys els decrements oscil·len des del 4% al 24%). I respecte els 4 hospitals del mateix nivell (7 i 6) l'HUVH està per sota en 37 de 40 comparacions durant els 10 anys.

Les regles de facturació del CatSalut són estandarditzades per a totes les entitats proveïdores del SISCAT i definides al Manual de facturació²²⁵, de manera que no hi ha diferència metodològica, ni en disponibilitat de les dades ni en enfoc significativament diferents en l'estimació de costos per pacient. Així mateix les diferències entre centres no són explicades pel diferent preu de les especialitats farmacèutiques perquè el preu de facturació de cada especialitat és el mateix per a tots els centres proveïdors, tampoc per l'ús de fàrmacs no reemborsats pel CatSalut atès que no s'inclouen en la facturació acceptada. I el nivell similar de complexitat dels hospitals seleccionats suggereix una homogeneïtat del tipus de pacient i de les patologies ateses. Explicar les causes de les diferències en cost mitjà per pacient requeriria d'una anàlisi amb més profunditat sobre les estratègies de tractament utilitzades per patologies, i molt especialment sobre els factors que poden afectar la selecció del tipus de pacient assistencial atès, com els fluxos de pacients seleccionats per a ser inclosos en assaigs clínics (no inclosos en aquesta facturació) amb teràpies innovadores i la seva influència sobre el perfil de la població assistencial romanent.

Les comparacions entre centres d'un mateix país basades en l'anàlisi de publicacions d'estudis realitzats en aquests centres per separat, presenten gran heterogeneïtat metodològica i en resultats obtinguts, que dificulten la factibilitat de presentar resultats combinats dels estudis per tal de proporcionar costos mitjans a Espanya²⁷². Per tant comparacions dels costos reals de la pràctica clínica entre centres del mateix entorn com la presentada amb una metodologia comuna poden representar una primera aproximació al coneixement d'aquesta realitat.

6.4 Entorn assaig clínic

El VHIO és un destacat centre oncològic integral d'excel·lència en el qual els científics i els clínics adopten un model de recerca purament translacional, treballant en equips multidisciplinaris per d'accelerar i avançar en el camp de les teràpies personalitzades i específiques contra el càncer. L'activitat científica en el VHIO s'estructura al voltant de programes principals: recerca preclínica, recerca translacional, recerca clínica i tecnologies transversals. Cada programa incorpora equips de recerca d'alt nivell dedicats a aconseguir que els resultats de les recerques s'implementin i es tradueixin en beneficis tangibles per als pacients²⁷⁶. Durant el període d'estudi 2010-2019 al nostre centre s'han identificat un elevat nombre d'estudis clínics per al tractament de tumors sòlids amb pacients en reclutament i amb pacients en tractament. L'any 2019 el nombre d'assaigs amb reclutament actiu van ser 459, i d'aquests els fase I + *basket* van ser 162. Una consulta d'assaigs clínics a la base de dades del REEC mostra 597 estudis en càncer amb reclutament actiu en pacients adults, dels quals 188 en fase I (data 02/08/2020)²¹⁹. Aquestes dades mostren que el VHIO de l'HUVH és un dels centres espanyols amb més lideratge en recerca oncològica i en recerca oncològica de complexitat. Segueix per tant la línia estratègica del Pla director contra el càncer a Catalunya: potenciar la recerca oncològica, millorant-ne la coordinació i la capacitat integradora de la cooperació entre investigadors clínics i bàsics en el marc dels instituts de recerca sanitària⁸.

La comunitat científica recomana potenciar la recerca i garantir una equitat en l'accés als assaigs clínics com a eina per accelerar progressos contra el càncer²¹⁰, no només en l'àmbit del coneixement de les bases moleculars del càncer i el disseny d'estratègies terapèutiques més personalitzades²⁰¹, sinó també per avançar en la disponibilitat de les mateixes en l'àmbit de la pràctica assistencial. Les agències reguladores disposen de programes especials per a fomentar el desenvolupament de medicaments nous i innovadors, i un 37,8% dels assessoraments científics sol·licitats a l'EMA durant l'any 2019 van pertànyer a l'àrea de la terapèutica antineoplàstica i immunomoduladora. Dels 66 medicaments aprovats per a comercialització el 21,2% van ser de l'àrea del càncer, la meitat d'ells eren nous principis actius mai abans comercialitzats²¹¹. Els avenços en terapèutica oncològica ho són gràcies a programes de recerca i la contribució del nostre centre ha estat rellevant.

Els pacients tractats durant tot el període en assaig clínic han estat 9.579. Durant l'any 2019 es van tractar 1962 pacients, el 41,4% de tota la població de pacients adults tractats amb

antineoplàstics a l'HUVH per a tumors sòlids oncològics (n=4.732). El 38,4% dels quals dintre d'assaigs fase I + *basket*, de dissenys complexos i innovadors en la cerca d'una major eficiència i una aproximació més ètica en la recerca clínica, especialment en malalties amb mutacions rares no habitualment determinades a la pràctica clínica²⁷⁷; i el 61,6% en assaigs fase II, III i post-autorització i *rollover*. El nostre centre ha garantit tant l'accés a la innovació com l'accés precoç a teràpies properes a la comercialització.

6.5 Aportació econòmica i despesa potencialment evitada

En el període d'estudi 2010-2019 s'han inclòs en assaig clínic 9.579 pacients, amb tractaments que han suposat una aportació econòmica per a l'HUVH de 107.306.084 €. L'estimació de la despesa potencialment evitada segons la nostra aproximació és de 92.662.609 €. Els dos càlculs s'han realitzat sempre aplicant el mateix preu de compra real per a l'HUVH de les especialitats farmacèutiques corresponents a les dosis prescrites en el moment de cada prescripció. La menor quantitat obtinguda pel càlcul de la despesa potencialment evitada s'explica pel cost inferior resultant de la població assistencial tractada amb la teràpia estàndard de la pràctica clínica respecte el cost de la teràpia utilitzada en la població inclosa en assaig clínic. Les distribucions de les despeses en cadascuna de les dues poblacions indica clarament un major ús de teràpies innovadores i d'alt cost en la població d'assaig respecte la població assistencial (despeses en teràpia dirigida + immunoteràpia 93,31% respecte 81,37%, i en citotòxics + altres 6,69% front a 18,63%, respectivament).

Els assaigs clínics són essencials en l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de nous tractaments, la participació en els mateixos ofereix als pacients l'oportunitat d'accedir a teràpies encara no disponibles a més de contribuir a l'avenç científic. Hi ha molts autors que destaquen la recerca com a font de la sostenibilitat dels sistemes sanitaris i donen suport a la realització d'assaigs clínics^{278,279}. Mentre els beneficis intangibles són obvis per als pacients, els investigadors i els gestors, els beneficis tangibles dels assaigs clínics no estan tan àmpliament documentats. Resulta obvi que per als hospitals del sistema públic de salut el subministrament gratuït dels medicaments en investigació suposa un estalvi per al sistema sanitari públic i té un impacte en la despesa farmacèutica, però aquest aspecte ha estat poc quantificat en el nostre entorn, tot i que el context de crisi econòmica i de creixent despesa sanitària semblen raons importants per a conèixer i quantificar els estalvis generats com a conseqüència de la realització d'assaigs clínics.

El cost evitat es defineix com un cost que s'hauria hagut de pagar per la intervenció terapèutica si el pacient no hagués participat a l'assaig clínic amb aportació gratuïta dels fàrmacs. A la taula 49 es descriuen les principals característiques d'estudis d'avaluació de costos evitats en medicaments en assaigs clínics oncològics i que consideren un únic factor, l'aprovisionament de fàrmacs en investigació (estudis número 1 a

g)^{280,281,282,283,284,285,286,287,288}. Són estudis realitzats a EEUU, Alemanya, Canadà, Taiwan, Itàlia i Espanya, i es basen en un total de 520 assaigs analitzats.

S'observa molt poca homogeneïtat en la metodologia dels diferents aspectes a considerar. El més important és la identificació del règim de tractament considerat com intervenció terapèutica evitada:

- Avaluació dels costos del que seria l'alternativa evitada: o bé la teràpia considerada estàndard (SOC)^{282,283,288}, o la del braç control dels assaigs^{284,287}, o del braç control en els assaigs controlats i del SOC en els assaigs d'un únic braç²⁸⁵
- Avaluació només dels costos dels fàrmacs en investigació aportats comercialitzats²⁸⁶
- Sistema mixt: avaluació dels costos dels fàrmacs experimentals aportats, ja comercialitzats, i avaluació del cost de l'alternativa equivalent estàndard en cas de no estar comercialitzats i no tenir preu^{280,281}

En el cas del nostre estudi s'han realitzat dues estimacions: la del cost per a l'HUVH dels fàrmacs aportats per promotor, que coincidiria amb l'estratègia de Calvin-Lamas et al. i s'interpretaria com un cost evitat per a l'hospital si el centre financés els estudis realitzats. I la del cost evitat en el tractament dels pacients d'assaig si fossin tractats com els pacients assistencials, que seria el cost per al centre en cas de tractar tota la població sense incloure-la en estudis clínics i representa una estratègia més real amb la pràctica assistencial que la de la consideració dels costos teòrics de l'alternativa estàndard o dels braços control dels assaigs^{280,281,282,283,284,285,287,288}.

Altres variabilitats metodològiques observades a aquests estudis:

- La identificació del SOC: pot ser una alternativa de tractament de la pràctica clínica segons la pràctica establerta en les guies del centre²⁸⁰, o per entrevista als investigadors^{282,283}, l'establerta a guies clíniques tipus NCCN²⁸⁸ o a llibres de farmacoteràpia o recerques a internet²⁸¹ o el braç control del protocol d'assaig^{284,285,287}
- La durada del tractament amb el SOC teòrica segons durada a l'assaig clínic pivotal o de les guies clíniques²⁸⁸, o segons la durada real de tractament del pacient a l'assaig amb el fàrmac investigacional^{280,283} o segons la durada real de la cohort de pacients del braç control²⁸⁷
- La forma de quantificar el cost del tractament placebo com a comparador actiu o com a placebo sense cost
- Assignació de costos dels medicaments amb preus diferents: preu de compra per part de l'hospital en cas d'estar comercialitzats^{280,281,282,285,286,288}, incloent en certs casos els descomptes per contractes comercials²⁸⁵, preu de reemborsament per part del SNS²⁸⁴, preu de catàleg nacional²⁸⁷
- Ajustos o no per inflació
- Aproximació del cost de la dosi prescrita per aprofitament de vials a la dosi exacta, és a dir en condicions reals de pràctica de preparació assistencial a la institució^{285,288}, o no es descriu aquest detall

- En alguns dels estudis, no en tots, s'exclouen els assaigs sense cost potencial evitat: amb fàrmacs no comercialitzats i per als quals no es troba alternativa comercialitzada estàndard (pacients que no serien candidats a tractament estàndard) o per als que l'alternativa terapèutica seria placebo o el millor tractament de suport

Per totes aquestes heterogeneïtats metodològiques, així com pel número d'assaigs avaluats, els anys analitzats, els pacients tractats, i el tipus de localització tumoral tractada, és difícil establir comparacions. Però la conclusió general de tots ells és que l'aportació de fàrmacs per a recerca a la institució suposa un estalvi en terme de costos farmacològics per despesa evitada en els pacients inclosos als assaigs clínics alleugerant la càrrega econòmica del sistema sanitari, i que pot accelerar l'accés a nous fàrmacs no aprovats encara per al seu ús en el SNS o no comercialitzats pendent de preu.

En el nostre estudi es descriu una aportació econòmica en fàrmacs que representa de mitjana en els 10 anys un 89% i una despesa potencialment evitada que representa un 77% de la despesa en antineoplàstics per a la població assistencial. Respecte la despesa total de fàrmacs MHDA de l'HUVH, l'aportació econòmica dels promotors i la despesa potencialment evitada representen el 9,42% i el 8,13% respectivament. Alguns dels estudis publicats descriuen un estalvi respecte el pressupost anual de la institució per a antineoplàstics del 30%²⁸⁵, del 5,8%²⁸⁴ i del 0,3%²⁸⁴, o respecte el pressupost anual per a tots els fàrmacs del 8%²⁸⁰ i del 17,8%²⁸¹. Aquests estudis són fets en un període temporal molt antic, i no presenten l'abast del nostre ni en anys analitzats, número d'assaigs analitzats o número de pacients tractats.

El patró d'utilització de fàrmacs experimentals per classe farmacològica segueix les mateixes tendències que les descrites al nostre centre. Shen et al.²⁸⁴ destaquen que el cost evitat per teràpies dirigides va representar el 84,1% del total de costos evitats per agents antineoplàstics, i el lapatinib va jugar el rol més important (en un any d'anàlisi sense immunoteràpia i sense la incorporació d'altres agents innovadors més recents). Entre els estudis antineoplàstics, el 68% eren assaigs amb teràpies dirigides (52 estudis) que implicaven 23 agents farmacològics. Tang et al.²⁸⁷ obtenen un 43% del total de la despesa evitada per a les teràpies dirigides no-hormonals (5 assaigs).

Les localitzacions tumorals dels pacients tractats en assaigs amb fàrmacs IV en tot el nostre període d'estudi són 40. L'any 2019 són 30 localitzacions tumorals les que reben fàrmacs amb cost, i 15 d'elles representen el 90% del cost de les aportacions (les principals pulmó no microcític, tumors sòlids avançats, mama, còlon i ovari). Als estudis esmentats s'analitzen assaigs monogràfics en localitzacions tumorals concretes com pulmó i mesotelioma²⁸⁵, pròstata²⁸⁶ o mama²⁸⁸, o en càncer en general sense especificar patologia. Bredin et al.²⁸³ agrupen els 37 assaigs analitzats en 5 grans grups de patologies tumorals (pulmó, neurologia, hematologia, genitourinari i ginecològics) i descriuen el cost mig evitat per pacient per cada fàrmac en general (taula 49) i específicament a cada patologia, amb gran variabilitat. Dels 17 assaigs analitzats amb costos evitats en fàrmacs per Tang et al.²⁸⁷ la majoria eren en tumors de mama, colorectal i d'ovari.

Per ampliar informació respecte la localització tumoral atenent a l'existència de la localització "tumors sòlids avançats", que aplega un grup variat de tumors en aquells assaigs clínics que no requereixen un tumor específic com a criteri d'inclusió, i degut també a la limitació de no disposar de tipus tumoral en els pacients inclosos amb fàrmacs OR, s'han analitzat les dades de l'any 2019 que consten a Fundanet-CTMS®: es van incloure en assaigs clínics, amb fàrmacs IV i OR, un total de 1.122 pacients (veure figura 65) . Els tipus tumorals més freqüents van ser gastrointestinals (289; 25,75%), toràcics (261; 23,26%), mama (146; 13,01%), ginecològics (132; 11,76%) i genitourinaris (107; 9,53%).

Una limitació del nostre estudi, així com dels descrits a la literatura, és no haver considerat en els assaigs clínics l'aportació o despesa evitada en els tractaments de suport, però el seu cost és irrellevant. Segons Bredin et al.²⁸³ els antiemètics i factors estimulants de creixement de colònies representen un cost del 2,90% respecte els citotòxics convencionals i els antidiarreics o antihistamínics un 0,28% respecte la teràpia dirigida. En el nostre estudi tota la teràpia de suport analitzada a la població assistencial (incloent els grans grups terapèutics d'antiemètics, eritropoetines, factors estimulants de creixement de colònies i hipocalcemiants) representa un 4,6% respecte la despesa total per al tractament de tumors sòlids oncològics, i tot que és una proporció baixa, encara decreix més al llarg dels anys, sent un 1,4% l'any 2019.

Hi ha un altre tipus d'estudis que avaluen aspectes econòmics més generals de tota la realització de l'assaig clínic i els comparen amb les cures estàndard en una cohort de pacients no inclosos en assaig. No només contemplen els costos relacionats amb l'atenció mèdica sinó també recullen els aspectes administratius i d'infraestructura implicats. A la taula 50 es sintetitzen les característiques dels estudis que tracten aquesta avaluació en l'àmbit de la recerca oncològica (estudis número 10 a 17)^{289,290,291,292,293,294,295,296}.

En general descriuen les despeses comparades entre pacients d'assaig i cohort de pacients assistencials control molt similars amb diferències negligibles, habitualment no significatives. Les diferències són encara menors en els assaigs fase III respecte els fase I i II²⁹².

Respecte les diferències entre els assaigs comercials (promoguts per la indústria) i els no promoguts per finançament privat, l'extrapolació dels resultats entre sistemes sanitaris amb estructures de finançament públic i privat diferents és complexa. En una anàlisi de la sostenibilitat financera de la unitat d'assaigs clínics oncològics en un centre canadenc entre 2007 i 2011 es descriuen resultats deficitaris per als assaigs promoguts per grups cooperatius (el 66%) degut al cost no finançat o infrafinançat de les visites de seguiment, de manera que s'utilitza el reclutament de nous pacients en assaigs nous o ja existents finançats per la indústria (el 34%) per a subvencionar el seguiment dels assaigs de grup cooperatiu, a mesura que augmenta el número de pacients en seguiment el dèficit fiscal va augmentant, perpetuant el cicle²⁹⁷. Però en general els estudis que fan una anàlisi detallada dels procediments mèdics conclouen que si bé els pacients d'assaig presenten més càrregues de visites mèdiques i proves diagnòstiques, amb uns costos per pacient lleugerament superiors, els pacients assistencials també reben altres tractaments costosos i amb càrrec al SNS²⁹⁴, i les diferències

desapareixen pel subministrament gratuït dels fàrmacs per a la recerca en assaigs clínics, que representa la major diferència en costos entre les dues poblacions²⁹⁵. L'aportació de fàrmacs per part del promotor suposa considerables estalvis en els assaigs promoguts amb finançament privat, de manera que tenint en compte el número total de pacients reclutats anualment, el tractament dels pacients amb protocols clínics s'associa a un estalvi considerable de costos tant en la cartera no comercial com en la comercial²⁹³. En un estudi fet a Espanya es detecta que si bé la càrrega de procediments és un 32% superior, els costos per al sistema del tractament farmacològic són un 79% inferiors en la cohort de pacients d'assaig, i es conclou que en la globalitat de les unitats d'assaig l'escenari més favorable és una cartera equilibrada d'assaigs tant comercial com no comercial²⁹⁶.

L'atribució de tots els costos de recerca és complexa. Convindria que les institucions sanitàries realitzessin una comptabilitat sòlida i sistemàtica de la investigació clínica, identificant correctament els costos i el finançament, en els quals no només s'avaluen els costos directes vinculats a l'atenció mèdica, sinó també els costos vinculats a la formació del personal i contractació de personal especialitzat, el reclutament de pacients, l'adherència estricta als protocols de recerca, la recollida i gestió de dades i els costos de manteniment de la infraestructura de recerca. En aquest sentit, directrius com les establertes a la guia AcoRD del Servei Nacional de Salut del Regne Unit (*Attributing the costs of health and social care Research & Development*)²⁹⁸ proporciona un marc per identificar, atribuir i recuperar els costos associats a la investigació de manera transparent, sòlida i consistent. Jacobs descriu un diagrama de flux tots els costos implicats en la realització d'un assaig clínic i fa la reflexió que cal considerar tots els costos abans de decidir participar a l'estudi i cal distingir entre aquells necessaris des del punt de vista mèdic d'aquells altres relacionats amb la conducció de l'estudi. Segons aquest autor els primers han de ser subvencionats pel sistema de salut i els segons han de ser assumits pel promotor de l'assaig. Encara que les raons econòmiques no haurien de ser la base per a decidir participar o no en un assaig determinat, sí han de ser conegudes i acuradament avaluades, sobretot en temps de recursos limitats i restriccions pressupostàries. Apart òbviament d'altres raons conegudes per a la participació en assaigs, com la reputació científica, el prestigi dels professionals i de la institució, l'oferiment d'opcions terapèutiques a determinats pacients amb opcions limitades, la contribució a l'avenç científic i de generació de coneixement entre els professionals de la institució i la seva repercussió en un millor maneig dels pacient assistencials²⁹⁹.

Com a limitació rellevant del nostre estudi, no s'avaluen costos generals de la infraestructura administrativa per a l'execució dels assaigs clínics, ni dels costos de tots els procediments clínics com els associats a visites mèdiques o al maneig dels efectes adversos o de la manca d'eficàcia dels tractaments realitzats. Aquests objectiu s'escapa dels plantejats en aquest treball, que no pretén avaluar la sostenibilitat de la unitat d'assaigs clínics, finançada en major part per recursos privats generats pels mateixos assaigs, sinó que pretén aportar coneixement al cost derivat de la realització d'assaigs en l'apartat de fàrmacs aportats, i despesa potencial evitada en l'aspecte concret del tractament farmacològic des de la perspectiva de

reemborsament per part del SNS en el tractament d'aquesta població si fos atesa com assistencial.

Estudi	Autor	País	Número assaigs	Número pacient	Anys anàlisi costos	Període assaigs	Àrea terapèutica	Cost evitat	Cost evitat/any	Cost evitat/pacient
1	McDonagh et al. 2000 ²⁸⁰	EEUU	72/255	756	1	07/1996-06/1997	Oncologia i SIDA	2.709.662 \$	2.709.662 \$	
2	LaFleur et al. 2004 ²⁸¹	EEUU	107/139		2	07/2000-06/2002	Oncologia (52%) i altres	5.088.668 \$	2.544.334 \$	
3	Uecke et al. 2008 ²⁸²	Alemanya	88		3	2002-2005	Oncologia	1.487.007 €	495.669 €	
4	Bredin et al. 2010 ²⁸³	Canadà	37/101	250	15	1992-2007	Oncologia	11,74-249.731,70 \$/pacient		per patologies
5	Shen et al. 2011 ²⁸⁴	Taiwan	145/194		1	2008	Oncologia (38,6%) i altres	10.600.000 \$	10.600.000 \$	10.100 \$
6	Grossi et al. 2013 ²⁸⁵	Itàlia	12	44	1	2010	Oncologia (pulmó i mesotelioma)	243.154 €	243.154 €	
7	Calvin-Lamas et al. 2015 ²⁸⁶	Espanya	5/18	136	18	1996-2013	Oncologia (pròstata)	696.002 €	38.667 €	5.118 €
8	Tang et al. 2016 ²⁸⁷	Canadà	17/117	3.195	13	1999-2011	Oncologia	27.952.512 \$	2.150.193 \$	8.749 \$
9	Mañés-Sevilla et al. 2019 ²⁸⁸	Espanya	37	89	3	2014-2016	Oncologia (mama)	957.246 €	319.082 €	10.756 €

Taula 49. Característiques estudis 1-9, anàlisi costos tractament en assaigs clínics oncològics.

*assaigs vàlids per a l'anàlisi/assaigs realitzats a la institució

Estudi	Autor	País	Númer o assaigs	Número pacients	Anys anàlisi costos	Període assaigs	Àrea terapèutica	Diferència costos	Significació diferència
10	Wagner et al. 1999 ²⁸⁹	EEUU	36	61 parells casos-control	5	1988-1994	Oncologia	+ 5,1%	No significatiu
11	Fireman et al. 2000 ²⁹⁰	EEUU	22	135 parells casos-control	1	1994-1996	Oncologia	+10% Cost de la QT +40%	
12	Bennet et al. 2000 ²⁹¹	EEUU		35 parells casos-control	0,5	1996-1998	Oncologia	-10,7%	No significatiu
13	Goldman et al. 2003 ²⁹²	EEUU	35	932 casos / 696 controls	2,5	10/1998-12/1999	Oncologia	+6,5%	No significatiu
14	Liniker et al. 2013 ²⁹³	UK	53	357	2	2009-2010	Oncologia	-885.275 £	
15	Jones et al. 2013 ²⁹⁴	Canadà	13	59 parells casos-control	1	05/2004-05/2010	Oncologia (pròstata)	-0,19%	No significatiu
16	Jones et al. 2015 ²⁹⁵	Canadà	8	97 parells casos-control	1	02/2006-10/2009	Oncologia (mama)		No significatiu
17	Capdevila et al. 2019 ²⁹⁶	Espanya	20	68		2014-2016	Oncologia	-79%	

Taula 50. Característiques estudis 10-17, anàlisi costos atenció mèdica en assaigs clínics oncològics.

7 Conclusions

1. Durant el període d'estudi 2010-2019 han rebut tractament antineoplàstic específic, en entorn assistencial, 13.209 pacients adults diferents, i han suposat una despesa de 120.396.096 €.
 - a. Per classe farmacològica destaca el pes específic de la teràpia dirigida (75% de la despesa, 21% dels pacients) front al grup de citotòxics convencionals (17% de la despesa, 76% dels pacients). La immunoteràpia és el grup farmacològic que ha experimentat un augment relatiu de la despesa més rellevant, des del 5% l'any 2014 fins un 12% l'any 2019.
 - b. Dels 112 principis actius diferents utilitzats en tot el període, l'any 2019 només el 7% d'ells (8 principis actius) signifiquen el 50% de la despesa, per ordre decreixent: palbociclib (9,5%), trastuzumab (8,6%), pertuzumab (7,9%), bevacizumab (7,8%), nivolumab (6,3%), cetuximab (4,8%), pembrolizumab (3,6%) i trastuzumab emtansina (3,2%).
 - c. Per localització tumoral només 11 expliquen el 90% de la despesa i el 71% dels pacients, per ordre decreixent: mama, pulmó no microcític, melanoma, còlon, pròstata, ronyó, ovari, neuroendocrí, cavitat oral i orofaringe, sarcoma de parts toves i tiroide. La de major despesa (34,6%) i major número de pacients (26,3%) és el tumor de mama, i el melanoma és la que ha experimentat una variació relativa major, arribant l'any 2019 a representar el 9,7% de la despesa per a un 2% dels pacients.
 - d. La majoria de la despesa ha estat per al tractament de la malaltia avançada.
 - e. El cost mitjà anual per pacient és molt variable per patologies. El total de les 11 patologies de major cost mitjà anual per pacient representen el 50% dels pacients tractats l'any 2019, i 8 d'elles representen només el 8,9% dels pacients tractats, identificant-se com patologies poc prevalents i molt costoses i que requereixen un seguiment amb major profunditat dels fàrmacs que utilitzen. El melanoma és la patologia amb cost mitjà anual per pacient més elevat (37.020 €). Aquesta localització tumoral és el paradigma de l'encariment del tractament del càncer per la incorporació de noves teràpies d'alt cost.
 - f. En l'anàlisi del cost del tractament complet per pacient al llarg de tot el període 2010-2019 la localització tumoral que més despesa ha representat en tot el període 2010-2019 és el càncer de mama (41.584.017 € per a 3.330 pacients diferents) i la que ha presentat el tractament complet de cost mitjà per pacient més elevat és el GIST (5.290.602 € per a 81 pacients diferents).
 - g. La rellevància de la diferència del cost mensual per pacient que s'ha identificat per als diferents subtipus intrínsecs en el pacient amb càncer de mama durant l'any 2019 (HER2 2.661 €/mes, Luminal 881 €/mes, Triple negatiu 386 €/mes) ens fa plantejar el suggeriment de tarifes de facturació per certs condicionants clínics.
2. El tractament de suport amb antiemètics, eritropoetines, factors estimulants de colònies de granulòcits i hipocalcemiants ha representat en tot el període una despesa

global de 5.751.910 €, que suposa el 4,6% de tota la despesa per al tractament de tumors sòlids de la població de pacients oncològics atesa a l'HUVH (126.148.006 €). Aquest percentatge ha anat decreixent de forma important al llarg dels anys des del 10% l'any 2010 a l' 1,4% l'any 2019.

3. En una anàlisi comparativa entre 8 centres del mateix nivell de complexitat (7, 6 i 5) i similar tipologia del servei d'oncologia de la Regió Sanitària de Barcelona, l'HUVH ha facturat al CatSalut en fàrmacs oncològics per a tumors sòlids el 16% de la despesa per a un 18% de la població atesa. L'HUVH augmenta la despesa facturada al llarg dels 10 anys un 24,9% menys que el que augmenta en el total de la població seleccionada. Quant a la comparativa de cost mitjà entre els centres, destaca l'HUVH com un centre de màxima eficiència, amb cost mitjà per pacient inferior a la mitjana dels costos mitjans dels hospitals seleccionats, i respecte els 4 hospitals del mateix nivell (7 i 6) l'HUVH està per sota en 37 de 40 comparacions durant tot el període 2010-2019.
4. En entorn d'assaig clínic per al tractament de tumors malignes sòlids de l'adult, durant el període 2010-2019, l'HUVH ha tractat 10.488 pacients.
 - a. Durant l'any 2019 el número d'assajos amb reclutament actiu van ser 459, i d'aquests els fase I + *basket* van ser 162, mentre que els 1962 pacients amb tractament en assaig clínic van representar el 41,4% de tota la població de pacients adults tractats amb antineoplàstics per a tumors malignes sòlids, el 38,4% dels quals dintre d'assajos fase I + *basket*. Aquesta activitat el situa com un dels centres nacionals amb lideratge en recerca oncològica i de complexitat.
 - b. El patró de recerca clínica per classe farmacològica ha experimentat una gran variació al llarg de tot el període: les contribucions a la despesa eren per a teràpia dirigida el 79,4% i per als citotòxics el 20,6% al 2010, i han passat a ser el 68,5% per a la immunoteràpia, el 24,4% per a la teràpia dirigida i el 7,1% per als citotòxics al 2019.
 - c. S'han tractat 40 localitzacions tumorals, amb 421 principis actius diferents, el què significa una població tractada en entorn d'assaig clínic d'àmplia representativitat. L'any 2019 es van incloure en assajos clínics, amb fàrmacs IV i OR, un total de 1.122 pacients diferents, sent els tipus tumorals que representat el 80% dels pacients els tumors gastrointestinals (289; 25,8%), toràcics (261; 23,3%), mama (146; 13%), ginecològics (132; 11,8%) i genitourinaris (107; 9,5%). Els principis actius que han representat el 50% de la despesa aportada són pembrolizumab (13%), nivolumab (9%), cabozantinib (8,7%), atezolizumab (7,2%) bevacizumab (6,2%) i palbociclib (5,3%).
 - d. Les distribucions de les despeses en les poblacions assistencial i d'assaig clínic indica clarament un major ús de teràpies innovadores i d'alt cost en la població d'assaig (teràpia dirigida + immunoteràpia 93,3% front citotòxics 6,7%) respecte la població assistencial (81,4% front 18,6%).

- e. Els tractaments antineoplàstics d'assaig han suposat una aportació econòmica per a l'HUVH de 107.306.084 €, la qual cosa suposa una mitjana del 44% respecte el total de la despesa en antineoplàstics de les dues poblacions.
 - f. L'estimació de la despesa potencialment evitada per la realització d'assaigs clínics és segons la nostra aproximació de 92.662.609 €, una mitjana del 48% respecte el total de la despesa en antineoplàstics de les dues poblacions.
5. L'estudi presentat és una descripció de la globalitat de la despesa farmacèutica oncològica a l'HUVH a partir d'informació de costos reals de la nostra pràctica hospitalària, i de totes les teràpies i tipus de tumors sòlids tractats al nostre centre, independentment de factors que poden induir al biaix com la prevalença o els resultats de salut en cadascuna d'elles. Aquest tipus d'informació sobre tots els diferents tipus de càncers pot ser útil per a conèixer millor la càrrega econòmica de la malaltia i pot ser determinant per a destinar els recursos públics i fons per a recerca, especialment en aquelles àrees on la informació és escassa i per tant on són necessaris més estudis. L'aportació en coneixement de la despesa de la teràpia oncològica és de gran valor pel seu realisme i abast.
6. La realització d'assaigs clínics oncològics a l'HUVH ha permès un accés precoç a la innovació, i una aportació en coneixement que reverteix en la pràctica clínica assistencial, a la vegada que implica un alleugeriment de la càrrega econòmica del sistema sanitari per l'impacte del subministrament gratuït dels medicaments en investigació i per la potencial despesa farmacèutica evitada des de la perspectiva de reemborsament per part del SNS, segons una aproximació del cost del tractament dels pacients de l'entorn d'assaig amb la pràctica clínica real de la població assistencial. L'anàlisi de la despesa comparada amb la del nostre entorn de la RSB confirma que es pot garantir un model d'excel·lència conjuntament amb una medicina sostenible per al sistema públic sanitari.

8 Línies de futur

Estudis com el presentat en aquesta tesi per accedir al grau de Doctor ens donen l'oportunitat de pensar en noves formes de reemborsament dels tractaments utilitzats per combatre el càncer majoritàriament, encara que no exclusivament, amb tractaments mèdics. En aquest sentit un dels models en discussió és el reemborsament basat en tarifes per a cada situació tumoral ben diferenciada.

TARIFES

El tractament del càncer de mama és el que suposa la major càrrega econòmica entre les patologies oncològiques del nostre centre. A l'elevat cost dels nous tractaments cal afegir l'alta incidència de pacients i l'augment de la prevalença de pacients en curs de tractament, pels increments en les supervivències lliures de progressió i en les supervivències lliures de malaltia aconseguits. El nostre estudi aporta una estimació de cost per pacient amb diferències molt rellevants en funció del subtipus intrínsec. Els inhibidors de ciclins s'han incorporat al tractament de la malaltia metastàtica en les pacients amb subtipus Luminal i els fàrmacs anti-HER2 s'han incorporat tant al tractament primer de la malaltia metastàtica i més recentment al de la malaltia locoregional en les pacients HER2+. Molt properament s'espera la incorporació a l'arsenal terapèutic de la pacient Triple negatiu, fins ara sense innovació terapèutiques, els fàrmacs inhibidors dels punts de bloqueig immunitari, amb resultats molt positius que ja han portat a la seva aprovació per part de l'EMA. Aquesta realitat és un exemple paradigmàtic de la necessitat de diferenciar els costos en aquelles patologies que disposen clarament de dianes moleculars susceptibles de rebre tractament dirigit que pot fer variar sensiblement el patró d'utilització de fàrmacs i la despesa associada conseqüent. Entre els objectius del CatSalut per a reduir la incertesa i garantir la sostenibilitat financera del sistema hi ha l'establiment de tarifes farmacològiques que ja s'ha implantat en altres àrees terapèutiques (hormona de creixement, immunosupressors selectius a reumatologia, dermatologia i digestiu, infecció del VIH, hepatitis C, hipercolesterolèmia, asma greu no controlada eosinofílica) però no en el tractament del càncer. El nostre estudi suggereix plantejar tarifes farmacològiques per subtipus intrínsec en el tractament del càncer de mama. Aquesta metodologia d'avaluació farmacoeconòmica pot estendre's a altres malalties oncològiques que disposen de subgrups poblacionals amb dianes moleculars que els fan subsidiaris de tractaments dirigits innovadors d'alt cost: càncer colorectal metastàtic RAS *wild type*, càncer de pulmó no microcític en funció de l'expressió PD-L1, mutació activadora d'EGFR o translocació ALK, melanoma amb mutació BRAF, entre d'altres.

En aquesta mateix línia, un estudi pilot no publicat realitzat per la gerència de Farmàcia i del Medicament del CatSalut i el Pla Director d'Oncologia va detectar diferències molt notables entre el cost per pacient i any en diferents patologies tumorals malignes entre les diferents entitats proveïdores de serveis d'assistència hospitalària especialitzada. Una línia de treball en el reemborsament és l'aplicació de tarifes mitjanes per a tot el tractament per patologies, amb la conseqüent penalització en cas d'excés de cost i bonificació en cas de dèficit de cost (repercutint en benefici per al centre proveïdor hospitalari i l'àrea de la patologia implicada).

Aquest enfoc afavoriria poder implantar models més innovadors de reemborsament tipus “*bundled payment*”, que incentiven als proveïdors a una gestió més eficient dels recursos i a una coordinació i integració dels mateixos en una atenció optimitzada al pacient oncològic³⁰⁰.

Un estudi preliminar realitzat al nostre centre va mostrar l'impacte econòmic en despesa estalviada farmacèutica amb la intervenció de realització amb seqüència temporal òptima dels TACs de seguiment de resposta durant el tractament amb pemetrexed del càncer de pulmó no microcític³⁰¹. Ens genera la hipòtesi de que un seguiment estret del pacient amb proves de monitorització de resposta, així com de la potencial toxicitat amb especialistes orientats a la prevenció i seguiment d'efectes adversos específics (cardiologia, dermatologia, oftalmologia, etc), podrien implicar un estalvi no només en costos generats per l'administració innecessària de fàrmacs, sinó també en costos indirectes com els causats per la toxicitat o per la falta de resposta a una línia terapèutica.

INFLUÈNCIA DELS ASSAIGS EN ELS COSTOS PER PATOLOGIES EN PACIENTS ASSISTENCIALS

La realització d'assaigs clínics pot fer variar sensiblement el cost del tractament del pacients, especialment en patologies de naturalesa crònica amb tractaments llargs i llargs supervivents, quan al llarg del tractament de la seva malaltia van sent inclosos en estudis. De la nostra anàlisi es desprèn que el cost del tractament per patologia tumoral (i els potencials estalvis generats per la recerca amb fàrmacs aportats per promotor) ha de tenir en compte els fluxos de pacients inclosos en estudis clínics en aquella indicació.

També addicionalment considerem molt indicat aprofundir en l'estalvi que pot representar per al sistema sanitari en el cost global de l'atenció oncològica l'aportació en proves complementàries (radiològiques i d'altres) per part dels promotors (taula 51)³⁰².

CENTROS EXTERNOS RADIOLOGÍA 2018		
	Número de pruebas	Centros Externos IMPORTE TOTAL
ECOCARDIOGRAMA	803	105.996,00 €
TAC	1	320,00 €
DENSITOMETRIA OSEA	10	1.320,00 €
ECOCARDIOGRAMA	16	2.349,60 €
ECOGRAFIA	10	1.320,00 €
GAMMAGRAFIA OSEA	752	99.277,00 €
RECIST	22	660,00 €
RMN	1238	218.839,28 €
RX	83	2.695,08 €
TAC	16560	1.791.460,08 €
GAMMAGRAFIA OSEA	5	600,00 €
RECIST	2	60,00 €
RMN	18	3.801,60 €
TAC	59	20.388,80 €
TOTAL GENERAL	19.579	2.249.087,44 €

Taula 51. Aportació en proves complementàries en assaigs clínics oncològics, HUVH, 2018.

En aquest sentit, models com el *“bundled payment”*, afavoririen que els diferents proveïdors milloressin la cartera d’estudis clínics disponibles pels malalts amb càncer -amb la qual cosa augmentaríem la innovació terapèutica com a factor més important- i a la vegada afavoriríem la sostenibilitat del sistema amb disminució de la factura farmacèutica, que d’alguna manera hauria de repercutir en estalvis per al sistema públic però també en retorn per a les Institucions que fan aquest esforç per afavorir la recerca clínica i en retro-alimentar els esforços humans i estructurals necessaris per fer aquesta investigació.

Per concloure, podem afirmar que els avenços en el coneixement de la biologia del càncer s’han traslladat, sense cap dubte, en millores molt importants en el control de la malaltia en múltiples angles des de la prevenció, al diagnòstic precoç i a la terapèutica oncològica, que ha suposat un increment molt important en els darrers anys en la supervivència de la malaltia. En aquest sentit la terapèutica farmacològica ha suposat un increment molt important de la despesa en els costos associats al control del càncer. Des de diferents perspectives, tots els actors involucrats en la càrrega econòmica relacionada amb el tractament del càncer estan avaluant diferents abordatges que permetin incrementar l’accessibilitat a la innovació però a la vegada garantir la sostenibilitat dels sistemes de salut. Conceptes com el pagament basat en tarifes per entitat clínica tumoral, el reemborsament basat en valor, i el *“bundled-payment”*, entre d’altres, s’estan avaluant per ser introduïts pels diferents pagadors públics precisament per donar resposta al problema cada vegada més emergent de la sostenibilitat. De ben segur que en els propers anys veurem un canvi important en el model de reemborsament de la despesa terapèutica del tractament del càncer, que posteriorment s’estendrà a altres àrees terapèutiques.

9 Bibliografia

-
- ¹ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [Internet]. [citat 19 febrer 2018]. Disponible a: <http://globocan.iarc.fr>.
- ² Stewart BW, Wild CP. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, World cancer report. Lyon: IARC Press; 2014.
- ³ Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020 [citat 7 setembre 2020]. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf.
- ⁴ Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones 2018 [citat 11 gener 2020]. Disponible a: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2018/l0/&file=01001.px#!tabs-tabla>.
- 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 EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* gener 2014;15(1):23-34.
- ⁶ REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer [citat 11 gener 2020]. Disponible a: <http://redecan.es/redecan.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadisticas>.
- ⁷ Registre del càncer a Catalunya. Pla director d'oncologia (Catalunya). El càncer a Catalunya. Monografia 2016. Barcelona: Departament de Salut; 2016 [citat 18 març 2018]. Disponible a: <http://cancer.gencat.cat/web/es/professionals/estadistiques/Monografia-2016.pdf>
- ⁸ Pla director d'oncologia (Catalunya). Pla contra el càncer a Catalunya 2015-2020. Barcelona: Departament de Salut; 2015 [citat 18 març 2018]. Disponible a: http://cancer.gencat.cat/web/.content/mery/documents/Pla-contra-el-cancer-a-Catalunya_vs-14-abril-2015.pdf.
- ⁹ Ribes J, Esteban L, Clèries R, Galceran J, Marcos-Gragera R, Gispert R, et al. Cancer incidence and mortality projections up to 2020 in Catalonia by means of Bayesian models. *Clin Transl Oncol.* agost 2014;16(8):714-24.
- ¹⁰ Els objectius de salut per al 2020. A: Pla de salut de Catalunya 2016-2020. Barcelona: Departament de Salut; 2016 [citat 18 març 2018]. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/avaluacio/fit_es_2020.pdf.
- ¹¹ Meropol NJ, Schulman KA. Cost of Cancer Care: Issues and Implications. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25:180-6.
- ¹² Global oncology trends 2017. Advances, complexity and cost. IQVIA Institute for Human Data Science, juny-2017 [citat 1 abril 2018]. Disponible a: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-oncology-trends-2017.pdf?_id=1522604602443.
- ¹³ Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1165-74.

- ¹⁴ Badia X, Tort M. La carga del cáncer en España. Omakase consulting; març-2018. [citad 14 juliol 2018]. Disponible a: <https://www.omakaseconsulting.com/wp-content/uploads/2018/04/omakase-lab-3-2018--burden-of-cancer-in-spain.pdf>.
- ¹⁵ Singleterry J. The costs of cancer. Addressing patient costs. American Cancer Society Cancer Action Network, abril-2017 [citad 1 abril 2018]. Disponible a: <https://www.acscan.org/sites/default/files/Costs%20of%20Cancer%20-%20Final%20Web.pdf>.
- ¹⁶ Hunter WG, Zafar SY, Hesson A, et al. Discussing Health Care Expenses in the Oncology Clinic: Analysis of Cost Conversations in Outpatient Encounters. *Journal of Oncology Practice*. 2017;13(11):e944-e956.
- ¹⁷ Bullock AJ, Hofstatter EW, Yushak ML, Buss MK. Understanding Patients' Attitudes Toward Communication About the Cost of Cancer Care. *Journal of Oncology Practice*. 2012;8:e50-8.
- ¹⁸ Shih Y-CT, Xu Y, Liu L, Smieliauskas F. Rising Prices of Targeted Oral Anticancer Medications and Associated Financial Burden on Medicare Beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2017;35:2482-9.
- ¹⁹ Bestvina CM, Zullig LL, Yousuf Zafar S. The implications of out-of-pocket cost of cancer treatment in the USA: a critical appraisal of the literature. *Future Oncol*. 2014;10:2189-99.
- ²⁰ Kaisaeng N, Harpe SE, Carroll NV. Out-of-pocket costs and oral cancer medication discontinuation in the elderly. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20:669-75.
- ²¹ Doshi JA, Li P, Huo H, Pettit AR, Armstrong KA. Association of Patient Out-of-Pocket Costs With Prescription Abandonment and Delay in Fills of Novel Oral Anticancer Agents. *J Clin Oncol*. 2018;36:476-82.
- ²² Ades F, Senterre C, de Azambuja E, Sullivan R, Popescu R, Parent F, et al. Discrepancies in cancer incidence and mortality and its relationship to health expenditure in the 27 European Union member states. *Ann Oncol*. 2013;24:2897-902.
- ²³ Puigventós F. Bases metodològiques para la evaluación de Nuevos fármacos. Cuaderno de apuntes 12 Curso de evaluación y selección de medicamentos. Palma, maig-2014 (citad 7 agost 2018). Disponible a: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_CURSO_SEVILLA_2015.htm.
- ²⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cómo se regulan los medicamentos y productos sanitarios en España. Madrid, 2ª edició, 2014 [citad 7 agost 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/v2/docs/reg_med-PS-v2-light.pdf.
- ²⁵ Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea L 136 de 30 de abril de 2004*.
- ²⁶ Reglamento (CE) núm 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea L 136 de 30 de abril de 2004*.
- ²⁷ Garattini S, Bertele V. Europe's opportunity to open up drug regulation. *BMJ*. 2010;340:c1578.
- ²⁸ Puigventós F. Necesidad de la selección y regulación actual en España. 16 Curso de evaluación y selección de medicamentos. Palma 4-juny-2018. [citad 7 agost 2018]. Disponible a: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/2018.06.04-1_F.Puigventos_Necesidad_Seleccion.pdf.

- ²⁹ Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico. BOE núm 315, 31 de diciembre de 2004.
- ³⁰ 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, título VIII de financiación pública. BOE núm 177, 25 de julio de 2015.
- ³¹ Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm 174, 20 de julio de 2009.
- ³² González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, et al. Off-label use of oncology drugs: national survey results. *Farm Hosp.* 2015;39:275-87.
- ³³ Garcia-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: real life results. *Farm Hosp.* 2018;42:5-9.
- ³⁴ De Souza JA, Duong YY. Off-label immunotherapy prescription: Financial implications for payers and patients. *J Clin Oncol.* 2017;35:8_suppl,6-6.
- ³⁵ Real Decreto-ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE núm 126, 24 de mayo de 2010.
- ³⁶ Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011. BOE núm 200, de 20 agosto 2011.
- ³⁷ Rovira J, Gómez P, Del LLano J, Recalde JM, Elliott K. Política farmacéutica española: ¿qué rol juega la evaluación económica?. Monografías de Política y Gestión, Fundación Gaspar Casal, Majadahonda, Madrid: Ergon; 2013 [citad 8 agost 2018]. Disponible a: [http://www.fgcasal.org/publicaciones/Evaluacion Economica medicamentos.pdf](http://www.fgcasal.org/publicaciones/Evaluacion_Economica_medicamentos.pdf).
- ³⁸ Soto Alvarez J. Therapeutic and social usefulness of medicines: how can it be evaluated and quantified?. *Med Clin (Barc).* 2009;132:104-5.
- ³⁹ 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. BOE núm 98, de 24 de abril de 2012.
- ⁴⁰ Puigventós F. ¿Cómo fijar los precios de los medicamentos?. Reflexiones 14 Curso de evaluación y selección de medicamentos. Palma 3-novembre-2016 [citad 7 agost 2018]. Disponible a: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_Curso_Palma_2016/2016.11_Medicamento-Coste-Valor Reflexiones FPuigventos.pdf](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_Curso_Palma_2016/2016.11_Medicamento-Coste-Valor_Reflexiones_FPuigventos.pdf).
- ⁴¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos. Maig 2013 [citad 8 agost 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf>.

⁴² Real Decreto 485/2017, de 12 de mayo, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. BOE núm 114, de 13 mayo 2017.

⁴³ CatSalut. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. [citat 9 agost 2018]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>.

⁴⁴ CatSalut. Instrucció 05/2017 . Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut. [citat 10 agost 2018]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/normativa/instruccio-05-2017.pdf.

⁴⁵ CatSalut. Instrucció 01/2011. Criteris i condicions per a l'adequació de la indicació i condicions d'utilització de medicaments d'acord amb els informes dels comitès d'experts. Registre i seguiment clínic. Verificació i acreditació de les condicions de provisió i finançament pel CatSalut [citat 10 agost 2018]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/normativa/instruccio-01-2011.pdf.

⁴⁶ De Pourcq JT. Aplicació dels registres de tractaments d'MHDA a Catalunya. E-farma RSB 2013;21. [citat 9 agost 2018]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/medicaments_i_farmacia/butlleti_e_farma/arxiu_de_butlletins/efarma_21.pdf.

⁴⁷ Pla de Salut de Catalunya 2016-2020. Departament de Salut. [citat 9 agost 2018]. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf.

⁴⁸ CatSalut. Instrucció 04/2014. Programa per a l'optimització dels models de compra hospitalària de medicaments [citat 9 agost 2018]. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1255/catsalut_instruccio_04_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

⁴⁹ Fullerton DSP, Atherly DS. Formularies, therapeutics, and outcomes: new opportunities. Med Care. 2004;42:III39-44.

⁵⁰ GENESIS. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [citat 9 agost 2018]. Disponible a: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>.

⁵¹ La farmàcia hospitalària ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España. GENESIS-SEFH, maig 2012 [citat 9 agost 2018]. Disponible a: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/DOCUMENTO_MINISTERIO_21_05_2012.pdf.

⁵² Resolució 1069/X del Parlament de Catalunya, sobre el sistema públic de salut. BOPC núm 610, de 25 de juny de 2015.

⁵³ El Departament de Salut impulsa la Xarxa Oncològica de Catalunya [citat 10 agost 2018]. Disponible a: http://www.govern.cat/pres_gov/AppJava/govern/notespremsa/292474/departament-salut-impulsa-xarxa-oncologica-catalunya.html.

-
- ⁵⁴ WHO, Regional Office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical reviews of pol technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. Dinamarca, març 2015 [citat 10 agost 2018]. Disponible a: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/306179/Access-new-medicines-TR-PIO-collaboration-research.pdf?ua=1.
- ⁵⁵ Belloni, A., D. Morgan and V. Paris (2016), "Pharmaceutical Expenditure And Policies: Past Trends And Future Challenges", OECD Health Working Papers, No. 87, OECD Publishing, Paris [citat 11 agost 2018]. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1787/5jm0q1f4cdq7-en>.
- ⁵⁶ EU options for improving Access to medicines. Study fot the ENVI Committee. European Parliament. Brussel-les 14 juliol 2016 [citat 10 agost 2018]. Disponible a: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587304/IPOL_STU\(2016\)587304_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587304/IPOL_STU(2016)587304_EN.pdf).
- ⁵⁷ The United Nations secretary-general's high-level panel on Access to medicines report [citat 11 agost 2018]. Disponible a: <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>.
- ⁵⁸ Innovative payment models for high-cost innovative medicines. Report of the Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). Luxemburg, European Union, 2018. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/docsdire/opinion_innovative_medicines_en.pdf.
- ⁵⁹ Abboud C et al. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121:4439-42.
- ⁶⁰ Tefferi A, Kantarjian H, Rajkumar SV, Baker LH, Abkowitz JL, Adamson JW, et al. In Support of a Patient-Driven Initiative and Petition to Lower the High Price of Cancer Drugs. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:996-1000.
- ⁶¹ Kantarjian H, Rajkumar SV. Why are cancer drugs so expensive in the United States, and what are the solutions? *Mayo Clin Proc*. 2015;90:500-4.
- ⁶² Saltz LB. The Value of Considering Cost, and the Cost of Not Considering Value. *J Clin Oncol*. 2015.
- ⁶³ Tabernero J. Proven efficacy, equitable access, and adjusted pricing of anti-cancer therapies: no 'sweetheart' solution. *Annals of Oncology*. 2015;26:1529-31.
- ⁶⁴ Bach PB. Limits on Medicare's ability to control rising spending on cancer drugs. *N Engl J Med*. 2009;360:626-33.
- ⁶⁵ Gordon N, Stemmer SM, Greenberg D, Goldstein DA. Trajectories of Injectable Cancer Drug Costs After Launch in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36:319-25.
- ⁶⁶ Barnes TA, Amir E, Templeton AJ, Gomez-Garcia S, Navarro B, Seruga B, et al. Efficacy, safety, tolerability and price of newly approved drugs in solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2017;56:1-7.
- ⁶⁷ Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:381-90.
- ⁶⁸ Schrag D, Hanger M. Medical oncologists' views on communicating with patients about chemotherapy costs: a pilot survey. *J Clin Oncol*. 2007;25:233-7.
-

- ⁶⁹ Neumann PJ, Palmer JA, Nadler E, Fang C, Ubel P. Cancer therapy costs influence treatment: a national survey of oncologists. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29:196-202.
- ⁷⁰ McFarlane J, Riggins J, Smith TJ. SPIKE\$: a six-step protocol for delivering bad news about the cost of medical care. *J Clin Oncol*. 2008;26:4200-4.
- ⁷¹ Pfister DG. The just price of cancer drugs and the growing cost of cancer care: oncologists need to be part of the solution. *J Clin Oncol*. 2013;31:3487-9.
- ⁷² Zafar SY, Peppercorn JM, Schrag D, Taylor DH, Goetzinger AM, Zhong X, et al. The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist*. 2013;18:381-90.
- ⁷³ Lamata F, Gálvez R, Sánchez J, Pita P, Puigventós F. *Medicamento ¿derecho humano o negocio?* Ed. Díaz de Santos, Madrid 2017.
- ⁷⁴ Berndt ER, Nass D, Kleinrock M, Aitken M. Decline in economic returns from new drugs raises questions about sustaining innovations. *Health Aff (Millwood)*. 2015;34:245-52.
- ⁷⁵ Angell M. *The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it*. Rev. and updated. New York: Random House Trade Paperbacks, 2005.
- ⁷⁶ Claypool R. *Pharmaceutical Industry Profits Exceed Industry's Self-Reported R&D Costs* [citad 11 agost 2018]. Disponible a: <https://www.citizen.org/sites/default/files/pharma-profits-and-r-and-d-report.pdf>.
- ⁷⁷ Avorn J. The \$2.6 billion pill--methodologic and policy considerations. *N Engl J Med*. 2015;372:1877-9.
- ⁷⁸ DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ*. 2016;47:20-33.
- ⁷⁹ Young B, Surrusco M. *RX R&D Myths: The Case Against the Drug Industry's 'R&D Scare Card*. Washington, DC: Public Citizen's Congress Watch, 2001 [citad 12 agost 2018]. Disponible a: <https://www.citizen.org/sites/default/files/rdmyths.pdf>.
- ⁸⁰ Prasad V, Mailankody S. Research and Development Spending to Bring a Single Cancer Drug to Market and Revenues After Approval. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1569-75.
- ⁸¹ Negrouk A, Lacombe D, Cardoso F, Morin F, Carrasco E, Maurel J, et al. Safeguarding the future of independent, academic clinical cancer research in Europe for the benefit of patients. *ESMO Open*. 2017;2:e000187.
- ⁸² Workman P, Draetta GF, Schellens JHM, Bernards R. How Much Longer Will We Put Up With \$100,000 Cancer Drugs? *Cell*. 2017;168:579-83.
- ⁸³ EudraCT Public Web Report for November 2018 [citad 12 gener 2019]. Disponible a: https://eudract.ema.europa.eu/docs/statistics/EudraCT_Statistics_2018/EudraCT_Public_Report_Stats_Nov_2_018.pdf.
- ⁸⁴ Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer Drugs in the United States: *Justum Pretium* —The Just Price. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:3600-4.
- ⁸⁵ Prasad V, De Jesús K, Mailankody S. A further strategy to combat the high price of anticancer drugs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:629.

-
- ⁸⁶ Gilbar PJ. A further strategy to combat the high price of anticancer drugs. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:629.
- ⁸⁷ 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;123:3583-90.
- ⁸⁸ Leung CYW, Cheung MC, Charbonneau LF, Prica A, Ng P, Chan KKW. Financial Impact of Cancer Drug Wastage and Potential Cost Savings From Mitigation Strategies. *J Oncol Pract*. 2017;13:e646-52.
- ⁸⁹ 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.
- ⁹⁰ Szmulewitz RZ, Peer CJ, Ibraheem A, Martinez E, Kozloff MF, Carthon B, et al. Prospective International Randomized Phase II Study of Low-Dose Abiraterone With Food Versus Standard Dose Abiraterone In Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:1389-95.
- ⁹¹ 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:e130-6.
- ⁹² Fahey OG, Koth SM, Bergsbaken JJ, Jones HA, Trapskin PJ. Automated parenteral chemotherapy dose-banding to improve patient safety and decrease drug costs. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26:345-50.
- ⁹³ Pérez Huertas P, Cueto Sola M, Escobar Cava P, Borrell García C, Albert Marí A, López Briz E, et al. [Applying dose banding to the production of antineoplastic drugs: a narrative review of the literature]. *Farm Hosp*. 2015;39:210-6.
- ⁹⁴ Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. *J Econ Perspect*. 2015;29:139-62.
- ⁹⁵ Celis JE, Ringborg U. Cancer Core Europe: a first step towards a virtual cancer institute in Europe? *Mol Oncol*. 2014;8(7):1161-2.
- ⁹⁶ van Harten WH, Wind A, de Paoli P, Saghatchian M, Oberst S. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):18-20.
- ⁹⁷ Vogler S, Vitry A, Babar Z-U-D. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):39-47.
- ⁹⁸ De Block M. The difficulty of comparing drug prices between countries. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):e125.
- ⁹⁹ Light DW, Lexchin J. Why do cancer drugs get such an easy ride? *BMJ*. 2015;350:h2068.
- ¹⁰⁰ Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. 2013 Biopharmaceutical Research Industry Profile. Washington, DC: PhRMA; 2013. [Internet]. [citad 15 juliol 2018]. Disponible a: <http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA%20Profile%202013.pdf>.
- ¹⁰¹ Herper M. How much does pharmaceutical innovation cost? a look at 100 companies. *Forbes*. Agost 11, 2013. [Internet]. [citad 15 juliol 2018]. Disponible a: <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/the-cost-of-inventing-a-new-drug-98-companies-ranked/#2c18a5362f08>.
- ¹⁰² Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140:1225-36.
-

- ¹⁰³ Apolone G, Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer*. 2005;93:504-9.
- ¹⁰⁴ Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, Berlin JD, Sargent D, Cortazar P, et al. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol*. 2014;32:1277-80.
- ¹⁰⁵ Mailankody S, Prasad V. Five Years of Cancer Drug Approvals: Innovation, Efficacy, and Costs. *JAMA Oncol*. 2015;1:539-40.
- ¹⁰⁶ Bach PB. Indication-specific pricing for cancer drugs. *JAMA*. 2014;312:1629-30.
- ¹⁰⁷ Puthumana J, Wallach JD, Ross JS. Clinical Trial Evidence Supporting FDA Approval of Drugs Granted Breakthrough Therapy Designation. *JAMA*. 2018;320:301-3.
- ¹⁰⁸ 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;21:1036-43.
- ¹⁰⁹ 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;26:1547-73.
- ¹¹⁰ 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*. 2017;28:2901-5.
- ¹¹¹ Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017;28:2340-66.
- ¹¹² Schnipper LE, Bastian A. New Frameworks to Assess Value of Cancer Care: Strengths and Limitations. *Oncologist*. 2016;21:654-8.
- ¹¹³ Booth CM, Cescon DW, Wang L, Tannock IF, Krzyzanowska MK. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol*. 2008;26:5458-64.
- ¹¹⁴ 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;28:157-62.
- ¹¹⁵ Tibau A, Molto C, Ocana A, Templeton AJ, Del Carpio LP, Del Paggio JC, et al. Magnitude of Clinical Benefit of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:486-92.
- ¹¹⁶ Booth CM, Del Paggio JC. Approvals in 2016: questioning the clinical benefit of anticancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:135-6.
- ¹¹⁷ Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ*. 2017;359:j4530.
- ¹¹⁸ Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J Clin Oncol*. 2015;33:2563-77.

-
- ¹¹⁹ Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:2925-34.
- ¹²⁰ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) with NCCN Evidence Blocks™ [citat 13 agost 2018]. Disponible a: <https://www.nccn.org/evidenceblocks/default.aspx>.
- ¹²¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [citat 13 agost 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk>.
- ¹²² The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) Value Assessment Framework [citat 13 agost 2018]. Disponible a: <https://icer-review.org/methodology/icers-methods/icer-value-assessment-framework/>.
- ¹²³ Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Drug Abacus [citat 13 agost 2018]. Disponible a: <https://drugpricinglab.org/tools/drug-abacus/>.
- ¹²⁴ Prieto L, Sacristán JA, Antoñanzas F, Rubio-Terrés C, Pinto JL, Rovira J, et al. [Cost-effectiveness analysis in the economic assessment]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:505-10.
- ¹²⁵ Arbuckle RB, Adamus AT, King KM. Pharmacoeconomics in oncology. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2002;2:251-60.
- ¹²⁶ del Llano-Señarís JE. Gene therapies pharmacoeconomics. A burning issue. *Fundación Gaspar-Casal, Barcelona març-2018* [citat 14 agost 2018]. Disponible a: http://fundaciongasparcasal.org/ficheros/XI-Conferencia-Anual-de-las-Plataformas-Tecnológicas-de-Investigacion-Biomedica-Burning_issue_Plataformas.pdf.
- ¹²⁷ Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess* 2015;19(14).
- ¹²⁸ Boersma C, Broere A, Postma MJ. Quantification of the potential impact of cost-effectiveness thresholds on dutch drug expenditures using retrospective analysis. *Value Health*. 2010;13:853-6.
- ¹²⁹ Hultkrantz L, Svensson M. A Comparison of Benefit Cost and Cost Utility Analysis in Practice: Divergent Policies in Sweden. Örebro University, maig-2012 [citat 14 agost 2018]. Disponible a: <https://pdfs.semanticscholar.org/4833/2bf5b70f7140d36ca95e6821314a9ca390be.pdf>.
- ¹³⁰ Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, García- Pérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [citat 20 agost 2018]. Disponible a: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3382aaa2-cb58-11e5-a9c5-a398589805dc/SESCS%202015_Umbral%20C.O.%20AVAC.pdf.
- ¹³¹ The World Health Organization's Choosing Interventions that are Cost-Effective (WHO-CHOICE) project [citat 14 agost 2018]. Disponible a: <http://www.who.int/choice/cost-effectiveness/en/>.
- ¹³² Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT-T. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost Eff Resour Alloc*. 2003;1:8.
- ¹³³ Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93:118-24.
-

- ¹³⁴ Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. What is an efficient health technology in Spain?. *Gac Sanit.* 2002;16:334-43.
- ¹³⁵ Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Economics.* 2018;27:746-61.
- ¹³⁶ Puig-Junoy J, Merino-Castelló A. Productividad marginal del gasto e innovaciones sanitarias. Resultados empíricos y lecciones para España. En: Puig-Junoy J, López-Casasnovas G, Ortún Rubio V (eds.). *¿Más recursos para la salud?* Barcelona; Masson, 2004: 133-56 [citad 14 agost 2018]. Disponible a: <http://www.econ.upf.edu/~puig/publicacions/Any2004/livre2004.pdf>.
- ¹³⁷ Woods B, Revil P, Sculpher M, Claxton K. Country-level cost-effectiveness thresholds: initial estimates and the need for further research. Centre for Health Economics, University of York, UK, 2015 [citad 14 agost 2018]. Disponible a: https://www.york.ac.uk/media/che/documents/papers/researchpapers/CHERP109_cost-effectiveness_threshold LMICs.pdf.
- ¹³⁸ Ortega A, Marín R, Fraga MD, López-Briz E, Puigventós F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Madrid: SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2017 [citad 14 agost 2018]. Disponible a: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf.
- ¹³⁹ Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. *Health Econ.* 2015;24:1256-71.
- ¹⁴⁰ Dillon A, Landells LJ. NICE, the NHS, and Cancer Drugs. *JAMA.* 2018;319:767-8.
- ¹⁴¹ NICE (National Institute for Clinical Excellence). Faster access to effective cancer treatments through new Cancer Drugs Fund. NICE, 2016 [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/news/article/faster-access-to-effective-cancer-treatments-through-new-cancer-drugs-fund>.
- ¹⁴² NICE (National Institute for Clinical Excellence). Cancer Drugs Fund [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>.
- ¹⁴³ SMC (Scottish Medicines Consortium). Advising on new medicines for Scotland [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk>.
- ¹⁴⁴ IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care). General methods (benefit assessment) [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <https://www.iqwig.de/en/methods/methods-paper.3020.html>.
- ¹⁴⁵ Kanavos P, Ferrario A, Vondros S, Anderson GF. Higher US Branded Drug Prices And Spending Compared To Other Countries May Stem Partly From Quick Uptake Of New Drugs. *Health Affairs.* 2013;32:753-61.
- ¹⁴⁶ Zozaya N, Martínez L, Alcalá B, Hidalgo-Vega A. Evaluación, financiación y regulación de los medicamentos innovadores en los países desarrollados. Fundación Weber, Madrid-2018 [citad 15 agost 2018]. Disponible a: http://weber.org.es/wp-content/uploads/2018/02/Informe-Evaluación-financiación-y-regulación-de-los-medicamentos-innovadores-en-los-pa%C3%ADses-desarrollados_imprimir.pdf.
- ¹⁴⁷ Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, et al. Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure. *Value in Health.* 2015;18:131-6.

-
- ¹⁴⁸ Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front Pharmacol*. 2017;8:171.
- ¹⁴⁹ Montilla S, Xoxi E, Russo P, Cicchetti A, Pani L. Monitoring registries at italian medicines agency: fostering access, guaranteeing sustainability. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31:210-3.
- ¹⁵⁰ HAS (Haute Autorité de Santé). Pricing & Reimbursement of drugs and HTA policies in France. Nationale Authority for health, France 2014 [citad 21 agost 2018]. Disponible a: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/pricing_reimbursement_of_drugs_and_hta_policies_in_france.pdf.
- ¹⁵¹ Dahan M. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie - Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS. Inspection Générale des Affaires Sociales, 2013 [citad 21 agost 2018]. Disponible a: <http://www.igas.gouv.fr/spip.php?article450>.
- ¹⁵² Chouaid C, Borget I, Braun E, Bazil M-L, Schaetz D, Rémuzat C, et al. French Health Technology Assessment of Antineoplastic Drugs Indicated in the Treatment of Solid Tumours: Perspective for Future Trends. *Target Oncol*. 2016;11:515-34.
- ¹⁵³ The Economist Intelligence Unit. Value-based healthcare in France. A slow adoption of cost-effectiveness criteria, 2015 [citad 21 agost 2018]. Disponible a: <https://www.eiuperspectives.economist.com/sites/default/files/ValuebasedhealthcareFrance.pdf>.
- ¹⁵⁴ Persson U, Svensson J, Pettersson B. A new reimbursement system for innovative pharmaceuticals combining value-based and free market pricing. *Appl Health Econ Health Policy*. 2012;10:217-25.
- ¹⁵⁵ Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value in Health*. 2017;20:372-8.
- ¹⁵⁶ Shah KK, Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Smyth EN. A review of health technology appraisals: case studies in oncology. *Int J Technol Assess Health Care*. 2013;29:101-9.
- ¹⁵⁷ Fischer KE, Heisser T, Stargardt T. Health benefit assessment of pharmaceuticals: An international comparison of decisions from Germany, England, Scotland and Australia. *Health Policy*. 2016;120:1115-22.
- ¹⁵⁸ García S, Polo M, Gómez P, Sarría A. "Organización y funcionamiento de los Comités Autonómicos de Evaluación de medicamentos". Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, Madrid, setembre 2014 [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=02/10/2014-4a73cebe24>.
- ¹⁵⁹ CMENM. Procedimiento normalizado de trabajo del comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra (2011) [citad 20 agost 2018]. Disponible a: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_primaria/es_def/adjuntos/documentos-relacionados/PNT_2012.pdf.
- ¹⁶⁰ Diariofarma. Ve la luz el 'Innovómetro' que encargó Sanidad a la Universidad de Alcalá (2017) [citad 2 agost 2018]. Disponible a: <https://www.diariofarma.com/2017/05/18/ve-la-luz-innovometro-encargo-sanidad-la-universidad-alcala>.
- ¹⁶¹ Zaragoza F, Cuéllar S. Valoración de la innovación terapéutica: importancia y medida. En: Del Llano-Señarís JE, Pi G, Gol J. Innovación y regulación en biomedicina: obligados a entenderse. Madrid: Fundación Gaspar Casal, 2017, 236-272 [citad 20 agost 2018]. Disponible a: <https://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Innovacon-y-Regulacion-en-Biomedicina-Obligados-a-Entenderse.pdf>.
-

- ¹⁶² 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*. 2010;96:179-90.
- ¹⁶³ Carlson JJ, Chen S, Garrison LP. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics*. 2017;35:1063-72.
- ¹⁶⁴ Espin J, Rovira J, García L. Experiences and impact of European risk sharing schemes focusing on oncology medicines. *Escuela Andaluza de Salud Publica*, 2011 [citad 3 gener 2019]. Disponible a: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/7608?locale=es>.
- ¹⁶⁵ Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M i Servei Català de la Salut (CatSalut). Guia i recomanacions per a la realització i presentació d'avaluacions econòmiques i anàlisis d'impacte pressupostari de medicaments en l'àmbit del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei Català de la Salut: Barcelona, 2014.
- ¹⁶⁶ Segú JL, Puig-Junoy J, Espinosa C i Servei Català de la Salut (CatSalut). Guia per a la definició de criteris d'aplicació d'Esquemes de Pagament basats en Resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (Acords de Risc Compartit). Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Servei CA+atalà de la Salut: Barcelona, 2014.
- ¹⁶⁷ Mora-Ripoll R, Gilabert-Perramon A, Espinosa-Tome C, Segú L, Gasol-Boncompte M. Guidance for Risk Sharing Agreements / Pay Per: Results Schemes for pharmaceuticals in Catalonia (Spain). *Value Health*. 2014;17:A447.
- ¹⁶⁸ Brosa M, Puig-Junoy J, Gasol-Boncompte M, Segú-Tolsà L, Gilabert-Perramon A, Mora-Ripoll R, et al. Instrumentos Para la Incorporación de la Evaluación Económica, el Impacto Presupuestario y Los Esquemas de Pago por Resultados en el Servicio Catalán de Salud (España). *Value Health*. 2015;18:A855.
- ¹⁶⁹ Calle C, Clopés A, Salazar R, Rodríguez A, Nadal M, Germà JR, Crespo R. Nous reptes i noves oportunitats de gestió dels medicaments a l'Institut Català d'Oncologia (ICO): la cerca de la col.laboració públicoprivada en l'entorn del medicament. *Annals de Medicina* 2014; 97: 10-13.
- ¹⁷⁰ Clopés A, Calle C, Germà JR. Esquemas de pago por resultados. En: *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 12 experiencias para transformar la farmacia hospitalaria*. Madrid, 2016. p. 71-76.
- ¹⁷¹ Clopes A, Gasol M, Cajal R, Segú L, Crespo R, Mora R, et al. Financial consequences of a payment-by-results scheme in Catalonia: gefitinib in advanced EGFR-mutation positive non-small-cell lung cancer. *J Med Econ*. 2017;20:1-7.
- ¹⁷² Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
- ¹⁷³ Clopes A. Multi-Step Value-Based Model Access to Cancer Drug: The Catalonian Regional Experience. ASCO/European Society for Medical Oncology (ESMO) Joint Session: Access to Clinical Care and Cancer Medicines. 2017 ASCO Annual Meeting. [citad 4 novembre 2018]. Disponible a: <https://meetinglibrary.asco.org/record/153446/slide>.
- ¹⁷⁴ World Health Assembly Resolution 70.12. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. Disponible a: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23233en/s23233en.pdf>.
- ¹⁷⁵ Aitken M, Kleinrock M, SimorellisA, Nass D. Iqvia Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2018. Innovation, Expansion and Disruption [citad 5 gener 2019]. Disponible a: <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>.

- ¹⁷⁶ McKendrick J, Malcolm B, Sheahan K, Katsoulis I, Song X, van Loon J. Impact of licensing and reimbursement discrepancies on patient access to cancer treatments across Europe and Canada. Abstract 1124P_PR, ESMO 2017 Congress, Madrid.
- ¹⁷⁷ American Society of Clinical Oncology. The State of Cancer Care in America, 2017: A Report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract.* 2017;13:e353-94.
- ¹⁷⁸ US Department of Health and Human Services: Health Insurance Coverage and the Affordable Care Act, 2010-2016 [citat 4 gener 2019]. Disponible a: <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/health-insurance-coverage-and-affordable-care-act-2010-2016>.
- ¹⁷⁹ Polite BN, Griggs JJ, Moy B, Lathan C, duPont NC, Villani G, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement on medicaid reform. *J Clin Oncol.* 2014;32:4162-7.
- ¹⁸⁰ Rong X, Yang W, Garzon-Muvdi T, Caplan JM, Hui X, Lim M, et al. Influence of insurance status on survival of adults with glioblastoma multiforme: A population-based study. *Cancer.* 2016;122:3157-65.
- ¹⁸¹ Markt SC, Lago-Hernandez CA, Miller RE, Mahal BA, Bernard B, Albiges L, et al. Insurance status and disparities in disease presentation, treatment, and outcomes for men with germ cell tumors. *Cancer.* 2016;122:3127-35.
- ¹⁸² Lathan CS, Cronin A, Tucker-Seeley R, Zafar SY, Ayanian JZ, Schrag D. Association of Financial Strain With Symptom Burden and Quality of Life for Patients With Lung or Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1732-40.
- ¹⁸³ Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, Blough DK, Overstreet KA, Shankaran V, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:980-6.
- ¹⁸⁴ American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Addressing the Affordability of Cancer Drugs. *J Oncol Pract.* 2018;14:187-92.
- ¹⁸⁵ Prager GW, Braga S, Bystricky B, Qvortrup C, Criscitiello C, Esin E, et al. Global cancer control: responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. *ESMO Open.* 2018;3:e000285.
- ¹⁸⁶ ESMO 2020 vision [citat 4 gener 2019]. Disponible a: <https://www.esmo.org/content/download/68849/1233986/file/ESMO-2020-vision-brochure.pdf>.
- ¹⁸⁷ Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Annals of Oncology.* 2016;27:1423-43.
- ¹⁸⁸ Cancer medicines shortages in Europe, Policy recommendations to prevent and manage shortages. The Economist Intelligence Unit, European Society for Medical Oncology [citat 7 gener 2019]. London, 2017. Disponible a: <https://www.eiu.com/graphics/marketing/pdf/ESMO-Cancer-medicines-shortages.pdf>.
- ¹⁸⁹ Peterle A. Increase prevention, improve acces. The Parliament magazine 2017;Vol 456:42 [citat 7 gener 2019]. Disponible a: <http://library.myebook.com/theparliament/pm-456-29-may-2017/641/#page/42>.
- ¹⁹⁰ Taberero J. The Parliament Magazine's Thought Leader. The Parliament magazine 2017;Vol 456:43 [citat 7 gener 2019]. Disponible a: <http://library.myebook.com/theparliament/pm-456-29-may-2017/641/#page/43>.
- ¹⁹¹ Taberero J. Coping with escalating healthcare costs in 2018 and beyond. Keynote Lecture 10/09/2017. ESMO 2017 Congress, Madrid 2017 [citat 7 gener 2019]. Disponible a: <https://www.oncnet.com/sites/oncnet.com/files/2018-07/Keynote%20Lecture%3A%20Coping%20with%20escalating%20healthcare%20costs%20in%202018%20and%20beyond.pdf>.

¹⁹² Fair Pricing Forum 2017 Meeting Report. Who Health Organization, Ref WHO/EMP/IAU/2017.10. Amsterdam, 2017 [citat 7 gener 2019]. Disponible a: https://www.who.int/medicines/access/fair_pricing/fair_price_report/en/.

¹⁹³ ASCO/European Society for Medical Oncology (ESMO) Joint Session: Access to Clinical Care and Cancer Medicines. 2017 ASCO Annual Meeting. [citat 7 gener 2019]. Disponible a: <https://meetinglibrary.asco.org/record/153447/video>.

¹⁹⁴ Taberbero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open. 2016;1:e000142.

¹⁹⁵ WHO report on cancer setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

¹⁹⁶ Pricing of cancer medicines and its impacts. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [citat 10 agost 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1>.

¹⁹⁷ ESMO-ASCO Joint Statement for the 3rd High-Level Meeting of the UN General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases on the Actions Required by Governments for the Reduction of Premature Mortality from Cancer, juliol 2018 [citat 3 gener 2019]. Disponible a: <https://www.esmo.org/content/download/134270/2496239/file/ESMO-ASCO-Statement-3rd-UN-High-Level-Meeting-on-Non-communicable-Diseases.pdf>.

¹⁹⁸ Salvador J, Aparicio J, Baron FJ, Garcia-Campelo R, Garcia-Carbonero R, Lianes P, et al. Equity, barriers and cancer disparities: study of the Spanish Society of Medical Oncology on the access to oncologic drugs in the Spanish Regions. Clin Transl Oncol. 2017;19:341-56.

¹⁹⁹ Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmaceuticos de Hospital al acceso a los nuevos farmacos antineoplásicos, juny 2015 [citat 3 gener 2019]. Disponible a: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2015/posicionamiento_sefh_acceso_farmacos_oncologicos_2015.pdf.

²⁰⁰ Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre los medicamentos biosimilares, octubre 2017 [citat 8 gener 2019]. Disponible a: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/PosicionamientoBiosimilaresSEFH_documento_completo_Definitivo.pdf.

²⁰¹ Heymach J, Krilov L, Alberg A, Baxter N, Chang SM, Corcoran R, et al. Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2018;36:1020-44.

²⁰² Medicines in development for cancer 2018 report. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Washington, DC: PhRMA [Internet] [citat 8 gener 2019]. Disponible a: http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/2018_MID_Cancer.pdf.

²⁰³ ClinicalTrials.gov: cancer [citat 5 gener 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=Cancer>.

-
- ²⁰⁴ Cancer Medicines: Value in Context. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Washington, DC: PhRMA 2018 [Internet] [citat 8 gener 2019]. Disponible a: <http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/PhRMA-Cancer-Chart-Pack-20181.PDF>.
- ²⁰⁵ Fucà G, de Braud F, Di Nicola M. Immunotherapy-based combinations: an update. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:345-51.
- ²⁰⁶ Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019.
- ²⁰⁷ Schmidt C. Combinations on trial. *Nature*. 2018;553:155.
- ²⁰⁸ ClinicalTrials.gov.: immunotherapy combinations in cancer [citat 18 gener 2019]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=immunotherapy+combinations+AND+Cancer>.
- ²⁰⁹ The AACR (American Association for Cancer Research) Cancer Progress Report [citat 10 agost 2020]. Disponible a: <https://cancerprogressreport.org>.
- ²¹⁰ 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;38:1081.
- ²¹¹ European Medicines Agency annual report 2019 [citat 2 agost 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2019-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf.
- ²¹² European Medicines Agency. Annual Report 2017 [citat 5 gener 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/annual-report/2017-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf.
- ²¹³ Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. «BOE» núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, páginas 121923 a 121964 [citat 17 febrer 2019]. Disponible a: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082.
- ²¹⁴ Cubero J. Contratos. Financiación de Estudios. Capítulo 7. En: Martínez C: Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. 1a ed. Madrid: Master & Line Prodigio; 2010. p.195-208 [citat 17 febrer 2019]. Disponible a: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf.
- ²¹⁵ Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) [citat 17 febrer 2019]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf.
- ²¹⁶ Compra y posterior reembolso de medicación para EC a través de los servicios de farmacia. Posicionament Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [citat 17 febrer 2019]. Disponible a: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/9-DocumentoposicionamientoSEFH_GrupoeECC.pdf.
- ²¹⁷ Badía X, Tort M, Manganelli A-G, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:729-34.
- ²¹⁸ Hospital universitari Vall d'Hebron. Memòria 2018 [citat 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.vallhebron.com/sites/default/files/memoria-hospital-vall-hebron-2018.pdf>.
-

- ²¹⁹ Registro Español de Estudios Clínicos (REEC). AEMPS [citad 2 agost 2020]. Disponible a: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>.
- ²²⁰ WHO Classification of Tumours [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://whobluebooks.iarc.fr>.
- ²²¹ Kleihues P, Sobin LH. World Health Organization classification of tumors. Cancer. 2000;88:2887.
- ²²² Cancer Types. National Cancer institute at the National Institutes of Health [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.cancer.gov/types>.
- ²²³ CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
- ²²⁴ NCI Drug Dictionary [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug>.
- ²²⁵ Servei Català de la Salut. Manual de facturació. Assistència hospitalària i especialitzada. V. 23/09/2015.
- ²²⁶ Servei Català de la Salut. Memòria organitzativa respecte als paràmetres que han de regir la contractació de l'atenció hospitalària i especialitzada per a l'any 2019. Annex 2. Classificació dels centres hospitalaris per nivells d'estructura.
- ²²⁷ Poveda JL, Puiggròs Y. Guía de compra pública de medicamentos para las farmacias hospitalarias. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2017 [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Compra/GuiaCompraMedicamentos2018.pdf>.
- ²²⁸ Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Farmacia. Relación de medicamentos afectados por las deducciones en la facturación sobre el **PVP del 15%, 7,5% y del 4%** para medicamentos huérfanos, establecidas en los artículos 8, 9 y 10 del Real Decreto Ley 8/2010, modificado por el Real Decreto Ley 9 /2011. Notas informativas [citad 4 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>.
- ²²⁹ Servei Català de la Salut. Farmàcia i medicaments [citad 31 juliol 2020]. Disponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/>.
- ²³⁰ BioSim. Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares aprobados por la Comisión Europea (trastuzumab) [citad 26 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea-trastuzumab/>.
- ²³¹ Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30:1674.
- ²³² Elias F, Bou-Orm IR, Adib SM, Gebran S, Gebran A, Ammar W. Cost of Oncology Drugs in the Middle-Eastern Country of Lebanon: An Update (2014-2016). J Glob Oncol. 2018;4:1-7.
- ²³³ Pricing of cancer medicines and its impacts. World Health Organization, 2018 [citad 17 juliol 2020]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- ²³⁴ Plan de acción para fomentar la utilización de medicamentos reguladores del mercado en el Sistema Nacional de Salud: medicamentos biosimilares y medicamentos genéricos. Comisión Permanente de Farmacia del Consejo

Interterritorial del SNS, setembre-2019 [citad 19 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/va/profesionales/farmacia/PlanAccionFomentoMedicamentosSNS.htm>.

²³⁵ BioSim. Asociación Española de Biosimilares. Medicamentos biosimilares aprobados por la Comisión Europea (bevacizumab) [citad 29 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.biosim.es/medicamentos-biosimilares-aprobados-por-la-comision-europea-bevacizumab/>.

²³⁶ EMA recommends granting a marketing authorisation for biosimilar bevacizumab. ESMO Oncology News. [citad 29 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.esmo.org/oncology-news/ema-recommends-granting-a-marketing-authorisation-for-biosimilar-bevacizumab2>.

²³⁷ EMA/CHMP/815425/2010 Press Office. European Medicines Agency completes its review of Avastin used in breast cancer treatment [citad 20 juliol 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-completes-its-review-avastin-used-breast-cancer_en.pdf.

²³⁸ EMA/CHMP/443982/2011 Press Office. Assessment Report for Avastin (bevacizumab) [citad 20 juliol 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/avastin-h-c-582-ii-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

²³⁹ Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011–2019.

²⁴⁰ Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023–1034.

²⁴¹ Actualización de la información sobre olaratumab (Lartruvo®): recomendación de retirada de la autorización de comercialización. Nota informativa AEMPS, 26/4/2019 [citad 29 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/actualizacion-de-la-informacion-sobre-olaratumab-▼lartruvo-recomendacion-de-retirada-de-la-autorizacion-de-comercializacion/?lang=ca>.

²⁴² Informe de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia sobre la financiación pública de medicamentos con resolución expresa de no inclusión en la prestación farmacéutica del SNS.

²⁴³ Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res.* 2015;5:2929-43.

²⁴⁴ Tecentriq: European public assessment report [citad 6 setembre 2020]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf.

²⁴⁵ Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-21.

²⁴⁶ Bermejo de Las Heras B, Cortes Ramon Y Cajal J, Galve Calvo E, de la Haba Rodriguez J, Garcia Mata J, Moreno Anton F, et al. The economic burden of metastatic breast cancer in Spain. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27:19-24.

²⁴⁷ Frías C, Cortés J, Seguí MÁ, Oyagüez I, Casado MÁ. Cost-effectiveness analyses of docetaxel versus paclitaxel once weekly in patients with metastatic breast cancer in progression following anthracycline chemotherapy, in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:692-700.

- ²⁴⁸ Alba E, Ciruelos E, López R, López-Vega JM, Lluch A, Martín M, et al. Cost-utility analysis of nanoparticle albumin-bound paclitaxel versus paclitaxel in monotherapy in pretreated metastatic breast cancer in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13:381-91.
- ²⁴⁹ Capri S, Russo A. Cost of breast cancer based on real-world data: a cancer registry study in Italy. *BMC Health Serv Res.* 2017;17:84.
- ²⁵⁰ Rubio-Rodríguez D, De Diego Blanco S, Pérez M, Rubio-Terrés C. Cost-Effectiveness of Drug Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics.* 2017;35:879-93.
- ²⁵¹ Krensel M, Schäfer I, Augustin M. Cost-of-illness of melanoma in Europe - a modelling approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33 Suppl 2:34-45.
- ²⁵² González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Valcárcel Nazco C, Batista López JN, Oramas Rodríguez J. Cost-effectiveness of pemetrexed in combination with cisplatin as first line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer in Spain. *Farm Hosp.* 2017;41:3-13.
- ²⁵³ Corral MJ, Clopès A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. [Impact on budget of new drugs for colorectal cancer treatment]. *Med Clin (Barc).* 2007;129:134-6.
- ²⁵⁴ Casado MA, Benavides M, Cajaraville G, Carreras MJ, Tabernero JM. Análisis coste-eficacia y de impacto presupuestario del tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico en España. *Rev Esp Econ Salud.* 2007;6:106-118.
- ²⁵⁵ Corral J, Borràs JM, Chiarello P, García-Alzorri E, Macià F, Reig A, et al. Estimation of hospital costs of colorectal cancer in Catalonia (Spain). *Gac Sanit.* 2015;29:437-44.
- ²⁵⁶ Mar J, Errasti J, Soto-Gordoa M, Mar-Barrutia G, Martínez-Llorente JM, Domínguez S, et al. The cost of colorectal cancer according to the TNM stage. *Cir Esp.* 2017;95:89-96.
- ²⁵⁷ Torres C, Oyagüez I, Lozano V, Pericay C, Pàmols M, Casado MÁ. Análisis de patrones de tratamiento y coste farmacológico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en un hospital general. *PharmacoEcon Span Res Artic.* 2014;11:85-96.
- ²⁵⁸ Catalá-López F, García-Altés A, Álvarez-Martín E, Gènova-Maleras R, Morant-Ginestar C, Arana E. Economic evaluation of interventions for malignant neoplasms in Spain: systematic review and comparative analysis. *Farm Hosp.* 2012;36:141-7.
- ²⁵⁹ Oyagüez I, Frías C, Seguí MÁ, Gómez-Barrera M, Casado MÁ, Queralt Gorgas M. Efficiency of oncologic treatments for solid tumours in Spain. *Farm Hosp.* 2013;37:240-59.
- ²⁶⁰ Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) Guidelines [citad 31 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.mascc.org/clinical-guidelines>.
- ²⁶¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for supportive care [citad 31 juliol 2020]. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive.
- ²⁶² Progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares asociados a las epoetinas: nuevas recomendaciones de uso. AEMPS Norma informativa 2008/10. [citad 28 juliol 2020]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/seguridad-1/2008/ni_2008-10_epoetinas/.

- ²⁶³ Bohlius J, Bohlke K, Castelli R, Djulbegovic B, Lustberg MB, Martino M, et al. Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2019;37:1336-51.
- ²⁶⁴ Information on erythropoiesis-stimulating agents epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), darbepoetin alfa (marketed as Aranesp) [citad 28 juliol 2020]. Disponible a: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-erythropoiesis-stimulating-agents-esa-epoetin-alfa-marketed-procrit-epogen-darbepoetin>.
- ²⁶⁵ Apro MS, Krendyukov A, Schiestl M, Gascón P. Epoetin Biosimilars in the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: 10 Years' Experience Gained. *BioDrugs*. 2018;32:129-35.
- ²⁶⁶ Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2015;33:3199-212.
- ²⁶⁷ Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47:8-32.
- ²⁶⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for hematopoietic growth factors, v.2.2020 [citad 1 agost 2020]. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
- ²⁶⁹ Fust K, Parthan A, Maschio M, Gu Q, Li X, Lyman GH, et al. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia: review of cost-effectiveness models. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17:39-52.
- ²⁷⁰ Denosumab. Prevenció de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 01/07/2012 [citad 1 agost 2020]. Disponible a: https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm?ml=1#D.
- ²⁷¹ Anglada-Martínez H, do Pazo-Oubiña F, Molas-Ferrer G, Estefanell-Tejero A, Riu-Viladoms G, Ribas-Sala J, et al. Prescribing of zoledronic acid in a tertiary outpatient hospital setting. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:832-6.
- ²⁷² Andrade P, sacristan JA, Dilla T. The economic burden of cáncer in Spain: a literatura review. *Health Econ Outcome Res Open Access*. 2017;3:125. Doi: 10.4172/2471-268x/1000125.
- ²⁷³ Yabroff KR, Borowski L, Lipscomb J. Economic studies in colorectal cancer: challenges in measuring and comparing costs. *J Natl Cancer Inst Monographs*. 2013;2013:62-78.
- ²⁷⁴ Roig Izquierdo M, Prat Casanovas MA, Gorgas Torner MQ, Pontes García C. Registro de pacientes y tratamientos de medicamentos hospitalarios en Cataluña: 10 años de datos clínicos. *Medicina Clínica*. 2020;154:185-91.
- ²⁷⁵ Informes d'utilització i de seguiment de resultats. Carsalut. [citad 2 agost 2020]. Diponible a: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programes-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>.
- ²⁷⁶ Vall d'Hebron Institut d'Oncologia [citad 2 agost 2020]. Disponible a: <https://www.vhio.net/ca/>.
- ²⁷⁷ Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, Dron L, Harari O, Singer J, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*. 2019;20:572.

- ²⁷⁸ Llisterri Caro JL, Martín JV. La investigación como fuente de sostenibilidad del sistema sanitario en Atención Primaria. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2013;39:1-2.
- ²⁷⁹ Llisterri Caro JL, Vergara Martín J. Research as a source of sustainability of the primary care health system. *Semergen*. 2014;40:53.
- ²⁸⁰ McDonagh MS, Miller SA, Naden E. Costs and savings of investigational drug services. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57:40-3.
- ²⁸¹ LaFleur J, Tyler LS, Sharma RR. Economic benefits of investigational drug services at an academic institution. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:27-32.
- ²⁸² Uecke O, Reszka R, Linke J, Steul M, Posselt T. Clinical trials: considerations for researchers and hospital administrators. *Health Care Manage Rev*. 2008;33:103-12.
- ²⁸³ Bredin C, Eliasziw M, Syme R. Drug cost avoidance resulting from cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2010;31:524-9.
- ²⁸⁴ Shen L-J, Chou H, Huang C-F, Chou G-M, Chan WK, Wu F-LL. Economic benefits of sponsored clinical trials on pharmaceutical expenditures at a medical center in Taiwan. *Contemp Clin Trials*. 2011;32:485-91.
- ²⁸⁵ Grossi F, Genova C, Gaitan ND, Dal Bello MG, Rijavec E, Barletta G, et al. Free drugs in clinical trials and their potential cost saving impact on the National Health Service: a retrospective cost analysis in Italy. *Lung Cancer*. 2013;81:236-40.
- ²⁸⁶ Calvin-Lamas M, Portela-Pereira P, Rabuñal-Alvarez MT, Martínez-Breijo S, Martín-Herranz MI, Gómez-Veiga F. Drug Cost Avoidance in Prostate Cancer Clinical Trials. *Actas Urol Esp*. 2015;39:553-7.
- ²⁸⁷ Tang PA, Hay AE, O'Callaghan CJ, Mittmann N, Chambers CR, Pater JL, et al. Estimation of drug cost avoidance and pathology cost avoidance through participation in NCIC Clinical Trials Group phase III clinical trials in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23:S7-13.
- ²⁸⁸ Mañes-Sevilla M, Romero-Jiménez R, Herranz-Alonso A, Sánchez-Fresneda M, Gonzalez-Haba E, Collado-Borrel R, et al. Drug cost avoidance in clinical trials of breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1099-104.
- ²⁸⁹ Wagner JL, Alberts SR, Sloan JA, Cha S, Killian J, O'Connell MJ, et al. Incremental costs of enrolling cancer patients in clinical trials: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:847-53.
- ²⁹⁰ Fireman BH, Fehrenbacher L, Gruskin EP, Ray GT. Cost of care for patients in cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:136-42.
- ²⁹¹ Bennett CL, Stinson TJ, Vogel V, Robertson L, Leedy D, O'Brien P, et al. Evaluating the financial impact of clinical trials in oncology: results from a pilot study from the Association of American Cancer Institutes/Northwestern University clinical trials costs and charges project. *J Clin Oncol*. 2000;18:2805-10.
- ²⁹² Goldman DP, Berry SH, McCabe MS, Kilgore ML, Potosky AL, Schoenbaum ML, et al. Incremental treatment costs in national cancer institute-sponsored clinical trials. *JAMA*. 2003;289:2970-7.
- ²⁹³ Liniker E, Harrison M, Weaver JM, Agrawal N, Chhabra A, Kingshott V, et al. Treatment costs associated with interventional cancer clinical trials conducted at a single UK institution over 2 years (2009-2010). *Br J Cancer*. 2013;109:2051-7.
- ²⁹⁴ Jones B, Syme R, Eliasziw M, Eigel BJ. Incremental costs of prostate cancer trials: Are clinical trials really a burden on a public payer system? *Can Urol Assoc J*. 2013;7:E231-236.

-
- ²⁹⁵ Jones B, Eliasziw M, Eigel BJ and Syme R. A Comparison of Incremental Costs of Breast Cancer Clinical Trials to Standard of Care. *J Clin Trials*. 2015;5:216. doi:10.4172/2167-0870.1000216.
- ²⁹⁶ Capdevila F, Vera R, Ochoa P, Galbete A, Sanchez-Iriso E. Cancer Clinical Trials: Treatment Costs Associated With a Spanish National Health System Institution. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53:641-7.
- ²⁹⁷ Seow H-Y, Whelan P, Levine MN, Cowan K, Lysakowski B, Kowaleski B, et al. Funding oncology clinical trials: are cooperative group trials sustainable? *J Clin Oncol*. 2012;30:1456-61.
- ²⁹⁸ Attributing the costs of health and social care Research & Development (AcoRD). Monografia a internet. National Health System; London; 2012 [citat 03/08/2020]. Disponible a: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/351182/AcoRD_Guidance_for_publication_May_2012.pdf.
- ²⁹⁹ Jacobs VR. Making or losing money with participation in clinical trials: a decision analysis. *Onkologie*. 2009;32:411-6.
- ³⁰⁰ Porter ME, Kaplan RS. How to Pay for Health Care. *Harv Bus Rev*. 2016;94:88-98, 100, 134.
- ³⁰¹ Tomás E, Carreras MJ, Farriols A, Pardo C, Felip E, Monterde J. Optimización en la realización del TAC de seguimiento: reducción del número de ciclos de pemetrexed en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. X jornadas de gestión sanitaria. Palma de Mallorca, juny-2010 [citat 14/09/2020]. Disponible a: <https://www.fundacionsigno.com/bazar/1/OPTIMIZACION%20DE%20LOS%20TAC%20DE%20SEGUIMIENTO.%20REDUCCION%20DEL%20NUMERO%20DE%20CICLOS%20DE%20PEMETREX.pdf>.
- ³⁰² Tabernero J. La integració dels avenços diagnòstics i terapèutics i la investigació en el tractament del càncer en un model de medicina sostenible. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona, febrer-2017.