

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**



**PROGRAMA DE DOCTORADO DE ECONOMÍA Y  
SOCIOLOGÍA DE LA GLOBALIZACIÓN**

**DIFUSIÓN DE LAS INNOVACIONES  
FARMACOLÓGICAS PARA EL CÁNCER EN EL  
TERRITORIO ESPAÑOL (2000-2010)**

**Isabel Zapico García**

**2014**

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO**



**PROGRAMA DE DOCTORADO DE ECONOMÍA Y  
SOCIOLOGÍA DE LA GLOBALIZACIÓN**

**DIFUSIÓN DE LAS INNOVACIONES  
FARMACOLÓGICAS PARA EL CÁNCER EN EL  
TERRITORIO ESPAÑOL (2000-2010)**

**Memoria presentada por D<sup>a</sup>. Isabel Zapico García y dirigida por la  
Doctora Laura Cabiedes Miragaya para optar al grado de Doctora.**

**Oviedo, 2014**



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Vicerrectorado  
de Internacionalización y Postgrado



CENTRO INTERNACIONAL  
DE POSTGRADO  
CAMPUS DE EXCELENCIA  
INTERNACIONAL



### **RESUMEN (en Inglés)**

Last decades have been especially successful in antineoplastic therapy development. However, from a sustainability perspective, indiscriminate uptake of these innovations is not possible, so the efficiency criterion has to be applied when taking decisions. Most antineoplastic drugs must undergo a selection process by Pharmacy and Therapeutics Committees, whose members will assess (among others) drug's efficiency previously to its inclusion in hospital formularies (HF). The existence of technical committees at a local level may cause disparities in availability of drugs as approval processes may vary among the different regions, or even hospitals within the same region. Especially during the last decade, several authors and scientific societies have shown their concern about the existence of potential disparities in access to anti-cancer drugs throughout different regions.

The aim of this study was to analyze the existence of disparities in HF inclusion of antineoplastic innovations among Spanish hospitals, to quantify (if feasible) the differences in time to HF inclusion and to identify potential predictive factors for both of them.



Five hypothesis were established related to predictive factors: higher rates of effectiveness, lower cost-effectiveness ratio, the existence of risk-sharing programs (RSP) in international relevant markets and the participation in a clinical trial with the antineoplastic drug would be related with higher rates and speeds of HF inclusion of that agent. The presence of a regional health technology evaluation agency would lower both the rate and speed of inclusion.

A questionnaire related to HF inclusion, clinical trial participation and acquisition of a group of anti-cancer drugs with Spanish national market authorization within the period 2000 – 2010, was sent to main hospitals' Pharmacy Services in every region. Descriptive and casualty statistical analysis were performed, as well as survival analysis. In addition, Logit regression and panel data models were applied.

Differences in probability of inclusion in HF were detected. Logit models showed that clinical trial participation, the greater amount of labeled indications, the presence of RSP and the higher regional Gross Domestic Product were related to a higher probability of HF inclusion. On the contrary, orphan drug condition was related to a lower probability of inclusion.

Panel data model detected differences in inclusion rates among hospitals and regions. Fixed effects model established a relation between the presence and magnitude of these disparities and the intrinsic characteristics of the antineoplastic agent. Subsequent random effects model related the presence and magnitude of the differences to the geographical context. Survival analysis identified, once again, that participation in clinical trials with the antineoplastic drug accelerated its inclusion in HF, while orphan drug designation slowed it down.

Contrary to what was hypothesized, neither effectiveness, nor cost-effectiveness evaluation (following our self-constructed algorithms) were predictive factors for the rate or speed of HF inclusion. The presence of a regional health technology evaluation agency was not related with modifications of the rate or speed of HF inclusion either.

***Caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar***

***Antonio Machado  
Campos de Castilla, 1912***

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera manifestar mi más profundo y sincero agradecimiento a todos aquéllos que con su ayuda han colaborado en el desarrollo del presente trabajo.

A la Dra. Dña. Laura Cabiedes Miragaya, directora de esta tesis, por su apoyo y supervisión continua a lo largo de esta investigación, así como por sus enseñanzas en el campo de la Economía de la Salud.

A la Dra. Dña. Ana Jesús López Menéndez, por su generosa implicación como tutora y por la paciencia demostrada durante el proceso.

A la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Iglesias García, sin cuya ayuda no habría sido posible la obtención de los datos de los hospitales participantes, por confiar en este proyecto desde el primer momento e infundirme ánimo para llevarlo a cabo.

A los farmacéuticos de los Servicios de Farmacia Hospitalaria que dedicaron parte de su tiempo y esfuerzo a la recopilación de la información que les fue solicitada, esencial para la realización de esta investigación.

Al personal de las Consejerías de Sanidad y Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas por la información facilitada en relación con la designación de centros hospitalarios de referencia.

A mis compañeros de la Unidad de Gestión Clínica de Farmacia del Hospital Universitario Central de Asturias, por sus apreciaciones y estímulos a lo largo de este periodo, así como a farmacéuticos de otros centros hospitalarios que compartieron conmigo su opinión experta, a través de enriquecedoras conversaciones compartidas en cursos y congresos.

A todos aquéllos, especialmente mi familia, que siempre han creído en mis posibilidades y me han apoyado incondicionalmente en todo momento.

## **1. INTRODUCCIÓN**

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Epidemiología del cáncer .....                                                   | 7  |
| 1.2. Terapia antineoplásica .....                                                     | 9  |
| 1.3. Regulación del mercado farmacéutico.....                                         | 11 |
| 1.4. Coste-efectividad de las innovaciones antineoplásicas.....                       | 16 |
| 1.5. Accesibilidad a las innovaciones oncológicas. Antecedentes en la literatura .... | 21 |
| 1.6. Accesibilidad a las innovaciones oncológicas. Condicionantes.....                | 23 |

## **2. OBJETIVOS**

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 2.1. Objetivos del estudio ..... | 31 |
|----------------------------------|----|

## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. Criterios de inclusión.....                                                     | 35 |
| 3.2. Selección de los hospitales objeto de estudio .....                             | 37 |
| 3.3. Variables del estudio.....                                                      | 39 |
| 3.3.1. Variables relacionadas con el principio activo .....                          | 41 |
| 3.3.2. Variables relacionadas con el centro hospitalario .....                       | 54 |
| 3.3.3. Variables relacionadas con el principio activo y el centro hospitalario ..... | 56 |
| 3.3.4. Variables relacionadas con la evaluación de tecnologías sanitarias.....       | 58 |
| 3.3.5. Variables relacionadas con factores socioeconómicos.....                      | 81 |
| 3.4. Elaboración y envío de los cuestionarios .....                                  | 83 |
| 3.5. Análisis de datos .....                                                         | 85 |
| 3.5.1. Estadística descriptiva.....                                                  | 85 |
| 3.5.2. Análisis de asociación bivalente .....                                        | 85 |
| 3.5.3. Análisis de relaciones causales .....                                         | 87 |
| 3.5.3.1. Modelo logit .....                                                          | 87 |
| 3.5.3.2. Análisis de datos de panel.....                                             | 94 |
| 3.5.4. Análisis de supervivencia .....                                               | 98 |

## 4. RESULTADOS

|                                                                                                     |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>4.1. Estadística descriptiva</b> .....                                                           | <b>103</b> |
| <b>4.1.1. Principios Activos</b> .....                                                              | <b>103</b> |
| <b>4.1.2. Tiempos de registro</b> .....                                                             | <b>105</b> |
| <b>4.1.3. Hospitales y Comunidades Autónomas</b> .....                                              | <b>107</b> |
| <b>4.1.4. Inclusión en la guía farmacoterapéutica y adquisición por los hospitales</b> .....        | <b>109</b> |
| <b>4.1.5. Tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica y/o adquisición</b> .....         | <b>123</b> |
| <b>4.2. Análisis de asociación bivariante</b> .....                                                 | <b>132</b> |
| <b>4.2.1. Análisis bivariante entre la variable dependiente y las variables cualitativas</b> .....  | <b>132</b> |
| <b>4.2.2. Análisis bivariante entre la variable dependiente y las variables cuantitativas</b> ..... | <b>138</b> |
| <b>4.3. Análisis de relaciones causales</b> .....                                                   | <b>150</b> |
| <b>4.3.1. Regresión logística binomial</b> .....                                                    | <b>150</b> |
| 4.3.1.1. Regresión logística binomial. Modelo 1 .....                                               | 150        |
| 4.3.1.2. Regresión logística binomial. Modelo 2 .....                                               | 160        |
| <b>4.3.2. Análisis con datos de panel</b> .....                                                     | <b>167</b> |
| 4.3.2.1. Datos de panel. Modelo 1 .....                                                             | 168        |
| 4.3.2.2. Datos de panel. Modelo 2 .....                                                             | 175        |
| 4.3.2.3. Datos de panel. Modelo 1 con la dimensión Comunidad Autónoma en lugar de hospitales .....  | 180        |
| 4.3.2.4. Datos de panel. Modelo 2 con la dimensión Comunidad Autónoma en lugar de hospitales .....  | 182        |
| <b>4.3.3. Análisis de supervivencia</b> .....                                                       | <b>185</b> |

## 5. DISCUSIÓN

|                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>5.1. Sobre resultados descriptivos</b> .....                                      | <b>195</b> |
| <b>5.2. Sobre velocidad de inclusión en la guía farmacoterapéutica</b> .....         | <b>201</b> |
| <b>5.3. Sobre el “índice de acierto” de las Comunidades Autónomas</b> .....          | <b>202</b> |
| <b>5.4. Sobre condicionantes de la inclusión en la guía farmacoterapéutica</b> ..... | <b>204</b> |
| <b>5.5. Limitaciones</b> .....                                                       | <b>210</b> |

## **6. CONCLUSIONES**

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 6.1. Conclusiones.....                      | 215 |
| 6.2. Aportaciones de la tesis doctoral..... | 218 |
| 6.3. Futuras líneas de investigación.....   | 218 |

## **7. ANEXOS**

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Anexo I: Fijación de precios de medicamentos. Consultas realizadas .....                                       | 225 |
| Anexo II: Modificación de las condiciones de dispensación.....                                                 | 227 |
| Anexo III: Ensayos clínicos para la obtención de la autorización de registro .....                             | 233 |
| Anexo IV: Consideraciones sobre indicaciones evaluadas .....                                                   | 235 |
| Anexo V: Tiempos hasta la autorización de registro y fijación de precio .....                                  | 237 |
| Anexo VI: Efectividad de los nuevos principios activos incluidos en las guías farmacoterapéuticas .....        | 239 |
| Anexo VII: Coste-efectividad de los nuevos principios activos incluidos en las guías farmacoterapéuticas ..... | 245 |
| Anexo VIII: Efectividad de los nuevos principios activos adquiridos .....                                      | 251 |
| Anexo IX: Coste-efectividad de los nuevos principios activos adquiridos .....                                  | 257 |
| Anexo X: Regresión Between Modelo 1. Resultados y medidas de evaluación .....                                  | 263 |
| Anexo XI: Regresión Between Modelo 2. Resultados y medidas de evaluación .....                                 | 265 |
| Anexo XII: Listado de las siglas de carácter técnico empleadas en el texto.....                                | 267 |

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 8.1. Referencias bibliográficas..... | 271 |
|--------------------------------------|-----|

---

# **1. INTRODUCCIÓN**

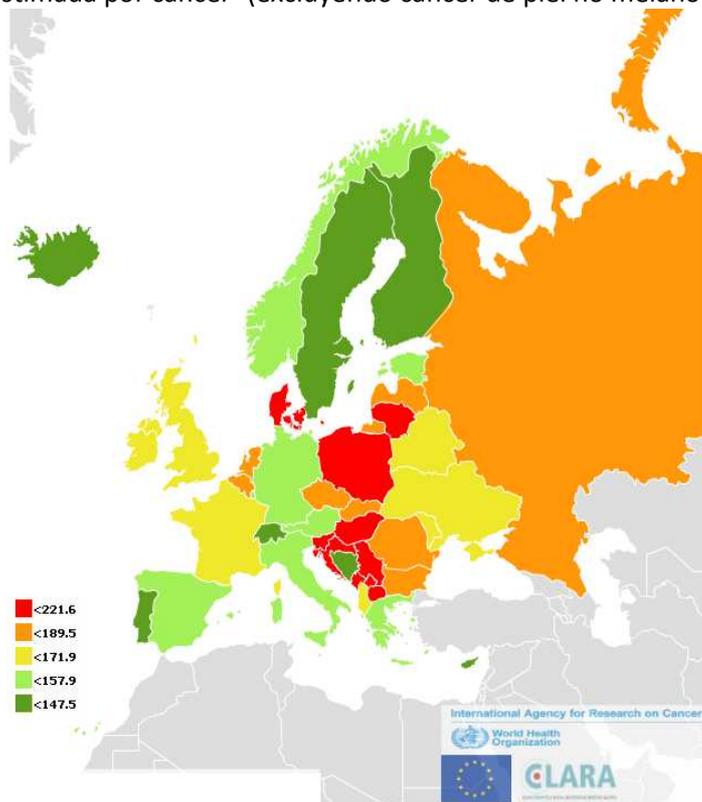
---

## 1.1. Epidemiología del cáncer

El cáncer es, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las primeras causas de mortalidad mundial, estando relacionado con 8,2 millones de muertes en el año 2012 (Ferlay, 2013). Estos datos son similares a los ofrecidos por el *European Cancer Observatory* para el año 2012; el número de defunciones por esta causa en nuestro país en ese periodo fue de 102.762 (véase el Gráfico 1). El carcinoma de pulmón es el que contribuye a una mayor proporción de defunciones; un tercio del total (European Cancer Observatory, 2012).

Gráfico 1

Mortalidad estimada por cáncer<sup>1</sup> (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en Europa



Fuente: European Cancer Observatory, 2012

<sup>1</sup> Expresado en *Age Standardised Rate (EUROPE) per 100.000*. Es una medida de la tasa de mortalidad en una población determinada considerando que ésta presenta una distribución de edades estándar, en este caso basado en los datos de distribución de edades recogidos en la *European Network of Cancer Registries*. Esta medida cobra especial relevancia en patologías en las que la edad se considera un factor de riesgo para la aparición de la enfermedad.

En España, al igual que en otros países de su entorno, como Francia o Italia, la mortalidad por cáncer constituye actualmente la primera causa de muerte. Si bien es cierto que, desde inicios de la década anterior la tasa de mortalidad por cáncer en España ha ido decreciendo progresivamente, este descenso presenta aún valores modestos, en torno al 9% (Regidor y Gutiérrez-Fisac, 2013). Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) para el año 2011, el porcentaje de defunciones atribuibles al cáncer se situó en torno al 28% (INE, 2013).

En los países en vías de desarrollo, si bien el número de muertes relacionadas con el cáncer es elevado, concentrando el 65% de los fallecimientos por esta causa a nivel mundial (WHO, 2012), éstas no se correlacionan con una elevada incidencia de la enfermedad (la corta esperanza de vida hace que muchos no alcancen la edad a la que habitualmente debutan la mayoría de los trastornos neoplásicos), sino con cifras de población muy superiores a los países desarrollados y, adicionalmente, con sistemas sanitarios incapaces de dar respuesta a éste y otros problemas de salud. Por tanto, si bien en números absolutos los datos de mortalidad por cáncer en los países en vías de desarrollo son elevados, la importancia relativa respecto al total de defunciones es mayor en los países desarrollados (donde otras causas de mortalidad predominantes en los anteriores han quedado prácticamente erradicadas).

Considerando la concurrencia de múltiples factores como el crecimiento demográfico, el envejecimiento de la población y un entorno ambiental con cada vez más factores de riesgo, junto con las mejoras en técnicas de cribado poblacional y métodos diagnósticos, parece razonable prever que la incidencia en cáncer se incremente en los próximos años.

Por otra parte, los avances en técnicas de diagnóstico precoz y tratamiento (basado en tres pilares fundamentales: cirugía, radioterapia y quimioterapia/inmunoterapia) han propiciado un cambio en el pronóstico de la enfermedad. En muchos tipos de tumores se han logrado incrementos en el tiempo de supervivencia de los pacientes, llegando incluso a hablarse de “cronificación de la enfermedad”.

La medida de la supervivencia de los pacientes con cáncer se considera el indicador más importante de la asistencia sanitaria a este colectivo ya que se interpreta como el resultado de mejoras, tanto en las técnicas diagnósticas, como en técnicas terapéuticas, ya sean quirúrgicas, radiológicas o farmacológicas (Jönsson et al., 2007). En el informe “La situación del cáncer España 1975-2006” se recoge el aumento de la supervivencia relativa<sup>2</sup> (medida en un periodo de tiempo definido) en nuestro país, siendo semejante a otros países europeos (excepto en cáncer de testículo, que es mayor) (Cabanes et al., 2009).

Ambos factores, el incremento en la incidencia, unido a una mayor supervivencia, explican el aumento considerable en la prevalencia de enfermos de cáncer en los países desarrollados, España entre ellos (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005).

### **1.2. Terapia antineoplásica**

En lo que respecta al abordaje farmacológico del paciente con cáncer, las tres últimas décadas han sido testigos de un importante incremento cuantitativo en el número de principios activos, además de un cambio cualitativo en el perfil de los mismos. Desde los agentes iniciales con importante toxicidad que limitaba la exposición al mismo y, por tanto, su efectividad, se ha evolucionado hasta nuevos principios activos dirigidos específicamente contra dianas moleculares de las células cancerosas, que concentran sus efectos citotóxicos sobre éstas (DeVita y Rosenberg, 2012).

---

<sup>2</sup> Medida empleada por EUROCARE con el fin de poder establecer comparaciones entre regiones o periodos de tiempo eliminando el efecto de la mortalidad no relacionada con el tumor. La supervivencia relativa consiste en dividir la supervivencia observada entre la supervivencia esperada teniendo en cuenta la mortalidad general de la población. Se basa en el concepto de supervivencia global, ponderado con otras posibles causas de mortalidad en estos pacientes.

De forma paralela a la evolución científica experimentada por la biología molecular y la genética, especialmente productivas desde que en 2003 se presentara la secuenciación completa del genoma humano, el grupo de medicamentos empleados en la “medicina personalizada” ha ido incorporando cada vez más representantes a sus filas. De este modo, mediante la aplicación de test genéticos validados para un determinado medicamento, se puede seleccionar a los pacientes con objeto de mejorar el perfil beneficio/riesgo del tratamiento, maximizando las probabilidades de efectividad y/o bien minimizando la potencial toxicidad del mismo. Estas innovaciones acarrear, prácticamente en el cien por cien de los casos, un coste muy elevado por paciente tratado.

Si bien la evidencia señala un incremento global en la esperanza de vida en los pacientes con cáncer relacionada, en gran medida, con las innovaciones en oncología, la aportación de cada una de éstas a la mejora del pronóstico de la enfermedad debe ser evaluada de forma específica. La variable más relevante empleada en la evaluación de los medicamentos oncológicos es la supervivencia global, ya que es la que cuantifica el resultado más importante para los pacientes, es fácil de definir y está sujeta a menor sesgo por parte del investigador (Climente, 2009). Por su parte, la utilización de variables subrogadas como supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión o tasa de respuesta, está sometida a interpretación por parte de los investigadores y, además, no siempre se traducen en mejoría de la supervivencia global o en las tasas de curación (Francisci et al., 2009). Por tanto, aunque la utilización de estas variables intermedias de medida de resultado sea frecuente, siendo aceptada por agencias reguladoras como la *European Medicines Agency* (EMA) en ensayos clínicos para el registro de medicamentos, la repercusión clínica real de estos resultados debe ser considerada con precaución.

Como se ha señalado anteriormente, la evolución de la terapia antineoplásica, así como de las medidas de soporte para el manejo de los efectos adversos o complicaciones derivadas de

la misma, han ampliado la población candidata a recibir tratamiento con estos fármacos. Esto no sólo se refleja en un incremento cuantitativo del número de casos, sino en una mayor diversidad en cuanto a las características de los propios pacientes y el estadio de su enfermedad neoplásica. De este modo, en la actualidad se plantean tratamientos en primera, e incluso sucesivas líneas, de tumores con diseminación metastásica en pacientes que años atrás hubieran sido candidatos a tratamiento exclusivamente paliativo.

En este nuevo grupo de candidatos a terapia antineoplásica, con especiales características de “fragilidad” y sin expectativas de respuesta de curación, cobra especial relevancia el balance riesgo/efectividad de los fármacos empleados. Es decir, los resultados no sólo se medirán en términos de prolongación de la vida (generalmente modesta), sino como la consecución de una aceptable calidad de vida (Tappenden et al., 2006). Esta nueva dimensión puede verse condicionada, no sólo por la evolución de la enfermedad, sino por los efectos adversos inherentes a los tratamientos que, en algunos casos, comportan mayores perjuicios que la propia enfermedad. Por ello, se hace necesario disponer de una nueva herramienta que valore al mismo tiempo cantidad (duración) y calidad de vida, siendo una posible unidad de medida los “años de vida ajustados por calidad” (AVAC, en inglés QALY).

### **1.3. Regulación del mercado farmacéutico**

Las nuevas entidades farmacológicas son el resultado de una intensa inversión en actividades de investigación y desarrollo (I+D), característica de la industria farmacéutica. Las divisiones de productos oncológicos suponen un elemento clave dentro de su organigrama, tanto desde el punto de vista científico, como de imagen de marca y, no menos importante, económico. Según datos de IMS, las ventas mundiales de medicamentos ascendieron a 962.100 millones de dólares en el año 2012 (IMS, 2012a). El 59,3% del total de ventas se distribuía entre Norteamérica y los países europeos (comunitarios y no comunitarios). Esta distribución se prevé que se vea alterada en el futuro debido a la creciente participación en el

mercado farmacéutico de los países con economías emergentes; el crecimiento interanual en ventas respecto del año 2011 fue negativo para las regiones de Norteamérica y Europa y se situó en valores por encima del 10% para Latinoamérica y el conjunto de Asia, África y Australia (IMS, 2012b). El grupo de medicamentos antineoplásicos figuraba, una vez más, a la cabeza de la clasificación por grupos de fármacos con ventas por valor de 61.600 millones de dólares, con un crecimiento del 5,1% respecto a los datos obtenidos en 2011 (IMS, 2012c).

La industria farmacéutica representa uno de los sectores más regulados de la economía; manifestándose el control de las Administraciones públicas en la legislación sobre patentes, en la supervisión sobre los procesos de ensayos pre-clínicos y clínicos (encomendada a agencias especializadas), en los procesos de registro<sup>3</sup> y autorización efectiva de comercialización, en la regulación del precio y condiciones de financiación de los medicamentos con cargo a los fondos públicos y, por último, en las políticas de control de la prescripción de los facultativos (Juárez-Castelló, 2013). Cabiedes (1995) condensa en tres las causas que explican la intensidad regulatoria a la que está sometida la industria farmacéutica, en definitiva se trata de rasgos diferenciales respecto a otros sectores de producción. En primer lugar, la compleja naturaleza del medicamento, de la que derivan problemas de información asimétrica en favor de la industria, ya que el consumidor no posee los datos ni los conocimientos técnicos para discriminar. En segundo lugar, la financiación de la prestación farmacéutica con cargo a fondos públicos, de modo que quien consume, no paga (si restringimos el ámbito de análisis a los medicamentos bajo prescripción médica podríamos matizar aún más: “quien consume, ni elige, ni paga”). Por último, la existencia de un riesgo implícito vinculado a la intensa actividad en I+D de la industria farmacéutica (sólo una mínima parte de las moléculas inicialmente

---

<sup>3</sup>En sentido amplio, se define el registro como el conjunto de requisitos técnicos y prácticas de evaluación que configuran el procedimiento de autorización de un medicamento por parte de la Administración competente. Con el objetivo último de proteger al consumidor se establece el registro como condición indispensable previa a la comercialización del medicamento (Cabiedes, 1995).

descubiertas llegan a ser finalmente autorizadas tras un largo proceso de ensayos pre-clínicos y clínicos) contribuye a explicar la intensa regulación a la que está sometido el sector.

En España, la intervención del Estado en los procesos de fijación de precio y financiación de los medicamentos se inicia en los años 40, con la Ley de Bases de Sanidad de 1944. En aquella época se introduce el cálculo del precio final de un medicamento mediante la suma (según baremos establecidos) de los costes de las materias primas, los gastos generales y el beneficio empresarial (Rovira et al., 2012). En los años posteriores la regulación de precios en la práctica se aplica considerando los precios existentes en los países del entorno mediante la “competencia por comparación”, de modo que el precio de los medicamentos en España fuera el más bajo dentro de la Unión Europea (Lobo, 2008).

La obligatoriedad de la adaptación a las normas comunitarias tras la integración de nuestro país en la UE implicó cambios legislativos importantes; en lo referido al sistema de regulación de precios y financiación de medicamentos, supuso la trasposición de la Directiva 89/105/CEE<sup>4</sup>. De este modo, en el Real Decreto 271/1990<sup>5</sup> se configura el llamado “método 90”, por el que aplican factores correctores a los costes de producción como la “utilidad terapéutica” del nuevo principio activo y el “criterio de proporcionalidad”. Desde entonces, como afirma Cabiedes (2013a), en la evolución de los criterios contemplados en la fijación del precio de los medicamentos en España (véase la Tabla 1) “se detecta cierta tendencia a contemplar aspectos que permiten aproximar el valor de un medicamento nuevo, desde la utilidad terapéutica que aporta el nuevo producto (en 1990), pasando por el grado de innovación (recogido en la norma desde 2006, aunque sin aclarar su significado), hasta el beneficio clínico incremental (mencionado por primera vez en 2011)”.

---

<sup>4</sup> Directiva 89/105/CEE del Consejo de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad. DO L 40, de 11.2.1989, pp. 8-11.

<sup>5</sup> Real Decreto 271/1990, de 23 de febrero, sobre la reorganización de la intervención de precios de las especialidades farmacéuticas de uso humano. BOE nº 53, de 2 de marzo de 1990.

Tabla 1 (continúa)

## Evolución de los criterios contemplados en la fijación del precio de los medicamentos nuevos en España (1990-2013)

| Criterios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Observaciones                                                                                               | Normativa en vigor que contempla                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Costes de producción, con los siguientes factores correctores: <ul style="list-style-type: none"> <li>- “La utilidad terapéutica que aporta el nuevo producto”</li> <li>- “Criterio de proporcionalidad” (para evitar que el coste sea desproporcionado respecto a otras alternativas).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conocido como el “método 90”. En el “coste completo” se contemplan ítems como el gasto en I+D o publicidad  | Real Decreto 271/1990                                                                                                                                                     |
| Precio de los medicamentos similares en nuestro mercado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Factor corrector                                                                                            | Real Decreto 271/1990                                                                                                                                                     |
| Precio de los medicamentos similares en otros países                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | En principio aplicado <i>de facto</i> ante la ausencia de alternativas comparables en nuestro mercado       | Expresamente mencionado en la Ley 29/2006 <sup>a</sup> modificado por el Real Decreto-ley 4/2010 <sup>b</sup>                                                             |
| Criterios de inclusión en la financiación del Sistema Nacional de Salud recogidos en el artículo 89 de la Ley 29/2006, mencionados también a efectos de fijación de precios en el artículo 90.2: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gravedad, duración y secuelas de las patologías</li> <li>- Necesidades específicas de ciertos colectivos</li> <li>- “Utilidad terapéutica/Valor terapéutico”, en el Real Decreto-ley 9/2011 añade el “beneficio clínico incremental” teniendo en cuenta su relación coste-efectividad</li> <li>- Racionalización del gasto público. El Real Decreto-ley 9/2011 añade el impacto presupuestario en el Sistema Nacional de Salud</li> <li>- Existencia de medicamentos u otras alternativas para las mismas afecciones</li> <li>- “Grado de innovación”</li> </ul> | No se definen ni “utilidad”, ni “valor terapéutico”, ni se aclara qué se entiende por “grado de innovación” | Ley 29/2006 y Real Decreto-ley 9/2011 <sup>c</sup> . Los cambios introducidos en este último permanecen en el Real Decreto-ley 16/2012                                    |
| Informes sobre utilidad terapéutica que elabore la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.<br>El Real Decreto-ley 9/2011 se refiere además a “...informes que pueda elaborar el Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios”.<br>El Real Decreto-ley 16/2012 hace referencia a “...los informes que elabore el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Estos comités no llegaron a ser creados.                                                                    | Ley 29/2006 (artículo 90.3) modificado por el Real Decreto-ley 9/2011 y de nuevo por el Real Decreto-ley 16/2012 <sup>d</sup> , que da una nueva redacción al artículo 90 |

Tabla 1 (continuación)

Evolución de los criterios contemplados en la fijación del precio de los medicamentos nuevos en España (1990-2013)

| Criterios                                                    | Observaciones | Normativa en vigor que contempla                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Componente de innovación y su contribución positiva al PIB   | -             | Real Decreto-ley 16/2012 (nuevo artículo 89 bis)                                             |
| Informes de posicionamiento terapéutico                      | -             | Tratados recientemente en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud |
| Norma sobre precios y financiación en proceso de legislación | -             | -                                                                                            |

a. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 53, de 27 de julio de 2006.

b. Real Decreto-Ley 4/2010, de 26 de marzo, de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al Sistema Nacional de Salud. BOE nº 75, de 27 de marzo de 2010.

c. 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 nº200, de 20 de agosto de 2011.

d. 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 nº 98, de 24 de abril de 2012.

Fuente: Adaptado de Cabiedes, 2013a

En España, la Ley 25/1990<sup>6</sup> del medicamento y posteriormente la Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento, en su artículo 90, concede al Consejo de Ministros la potestad de establecer un régimen general de fijación de los precios industriales de los medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) y a la Comisión Interministerial de Precios de los medicamentos (CIPM), la de fijar su cuantía. A raíz de la nueva estructura orgánica del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI), a principios de 2012, la CIPM contempla por primera vez representación autonómica en dos de los seis vocales (Cabiedes, 2013a).

En la mayor parte de los países de UE, y en el caso concreto de España, encontramos complejidad añadida: uno de los actores implicados actúa a la vez como “cliente” y

<sup>6</sup> Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento. BOE nº 306, de 22 de diciembre de 1990.

“regulador”, que fija de forma unilateral las condiciones de financiación de los medicamentos en lo que respecta a precio y a cobertura o no de su financiación por el SNS (Juárez et al., 2007).

#### **1.4. Coste-efectividad de las innovaciones antineoplásicas**

La adopción indiscriminada de todo nuevo medicamento que haya superado los requisitos tradicionalmente establecidos por las agencias reguladoras: calidad, seguridad y eficacia, es difícilmente compatible con el mantenimiento de una cobertura sanitaria universal. Por ello, se hace necesaria la incorporación en las decisiones de los gestores sanitarios del criterio de “eficiencia” para la priorización en la asignación de recursos, especialmente cuando éstos son insuficientes para satisfacer una demanda cada vez mayor (Sacristán et al., 2008).

En particular, las innovaciones en oncología, empleadas en ocasiones en combinación con otras terapias ya existentes y la ampliación de las indicaciones o de las condiciones para su utilización (en muchas ocasiones no recogidas en la ficha técnica del medicamento), unido a la creciente prevalencia del cáncer en la población de los países desarrollados, han dado lugar a una tendencia creciente del gasto, cuya financiación puede resultar difícilmente sostenible en el tiempo (Cabiedes, 2013b) y cuyo análisis ha cobrado especial relevancia durante los últimos años.

Conocida como la “cuarta barrera” o “cuarta garantía”, cabe exigir la eficiencia relativa como condición adicional preceptiva para que las innovaciones en tecnologías sanitarias (medicamentos en este caso) obtengan financiación con cargo a fondos públicos. De este modo “la relación coste-efectividad incremental de un medicamento frente a sus alternativas terapéuticas puede, y debe, ser una buena guía para la identificación de prioridades en la financiación pública de los nuevos medicamentos”, premiando aquéllos que realmente supongan una mejora en términos de eficiencia respecto de los comparadores ya existentes (Oliva et al., 2008).

La necesidad de tener en cuenta la relación entre costes y resultados a efectos de la inclusión en la financiación y en la fijación de precios de los medicamentos cuenta con antecedentes normativos en nuestro país. Hace más de dos décadas, la Ley 25/1990 del medicamento recogía la posibilidad de incluir la evaluación económica en el proceso de toma de decisiones para la financiación de medicamentos. España fue entonces uno de los primeros países en realizar propuestas de estandarización metodológica para la evaluación de tecnologías sanitarias, entre ellas de los medicamentos (López Bastida et al., 2010). Sin embargo, y a pesar de sus prometedores inicios, la utilización práctica de la evaluación económica en la toma de decisiones sobre financiación de medicamentos está, veinte años después, muy lejos de ser una realidad.

Según Cabiedes, desde los años noventa ha habido en España “tres ocasiones perdidas para instrumentalización de la evaluación económica de medicamentos” (Cabiedes, 2012). En primer lugar, el Comité de Evaluación de la Utilidad Terapéutica de los nuevos medicamentos, mencionado en el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud de 2004, muerto antes de nacer y nunca mencionado en la posterior Ley 29/2006 del Medicamento. En 2011, en un entorno de importantes restricciones presupuestarias, el Real Decreto-Ley 9/2011 incorporó a los criterios para la financiación selectiva la relación coste-efectividad de los medicamentos, así como el impacto presupuestario sobre el SNS. En la norma también se recogía la creación, nunca llevada a cabo, de un Comité de Coste-Efectividad de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Un año después, el Real Decreto-Ley 16/2012 menciona un nuevo órgano, aparentemente similar a aquél de 2011: el Comité Asesor de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Las funciones del nuevo órgano se definen de forma imprecisa en la norma “...proporcionar asesoramiento, evaluación y consulta sobre la pertinencia, mejora y seguimiento de la evaluación económica necesaria para sustentar las decisiones de la CIPM”. Esta laxitud hace sospechar que, una vez más, las

propuestas no se materializarán en realidades, lo que “invita a dirigir la atención a la recientemente creada Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de prestaciones del Sistema Nacional de Salud (en adelante, REAET)” (Cabiedes, 2012).

Forman parte de la REAET las siete agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS) autonómicas: Andalucía, Aragón, Canarias, Cataluña, Comunidad de Madrid, Galicia y País Vasco (véase la Tabla 2), y la Agencia Estatal de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. La presencia de estos organismos es heterogénea a lo largo de la geografía española, así como su actividad evaluadora y el carácter, consultivo o vinculante, de las recomendaciones de sus informes. Las funciones definidas en el Real Decreto-Ley 16/2012 para la REAET son la evaluación a la que serán sometidas las nuevas técnicas, tecnologías o procedimientos con carácter preceptivo y previo a su utilización. Sin embargo, aunque la evaluación de medicamentos podría incluirse entre sus prestaciones al contemplarse éstos como “nuevas tecnologías”, la prestación farmacéutica sigue considerándose un elemento aislado del resto de tecnologías sanitarias. El Real Decreto 1030/2006<sup>7</sup> por el que se establece la cartera de servicios comunes del SNS menciona de forma explícita esta diferenciación “no se aplicará el régimen de actualización previsto en esta norma a la prestación farmacéutica, que se registrará por su propia normativa”. Si bien es cierto que, entre los informes elaborados por las AETS autonómicas sí se encuentran ejemplos de evaluación de medicamentos, sin embargo, éstos se encuentran en clara minoría respecto al resto de tecnologías.

---

<sup>7</sup> Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. BOE n.º 222, 16 de septiembre de 2006.

Tabla 2

Agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de ámbito autonómico, dependencia funcional y año de creación

|                                | Denominación                                                                                                                                           | Dependencia funcional                                                                                                                         | Año de creación |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>AIAQS<br/>(Cataluña)</b>    | Agència d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut                                                                                                    | Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya<br>Servei Català de Salut                                                                 | 1991            |
| <b>OSTEBA<br/>(País Vasco)</b> | Osasunareko Teknologien Ebaluaketa                                                                                                                     | Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco<br>Dirección de Planificación y Evaluación Sanitaria                                               | 1992            |
| <b>SESCS<br/>(Canarias)</b>    | Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud                                                                                                   | Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias<br>Servicio Canario de Salud                                                                   | 1995            |
| <b>AETSA<br/>(Andalucía)</b>   | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía                                                                                           | Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía<br>Secretaría General de Calidad e Innovación                     | 1996            |
| <b>AVALIA-T<br/>(Galicia)</b>  | Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia                                                                                             | Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia<br>Subdirección Xeral de Planificación Sanitaria e Aseguramento de la Secretaría Xeral Técnica | 1999            |
| <b>UETS-ALE<br/>(Madrid)</b>   | Unidad de evaluación de Tecnologías de la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo | Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid<br>Viceconsejería de Ordenación Sanitaria e Infraestructuras                                  | 2001            |
| <b>I+CS<br/>(Aragón)</b>       | Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud                                                                                                             | Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Familia del Gobierno de Aragón.                                                                   | 2002            |

Fuente: Adaptado de Pérez Canellas, 2011

A pesar de la reiterada alusión, tanto en la legislación como en el discurso político, de los criterios de coste-efectividad, el MSSSI no ha establecido formalmente un mecanismo sistemático ni para la inclusión en la prestación farmacéutica con fondos públicos, ni para la fijación del precio de los medicamentos con apoyo en criterios de eficiencia. Asimismo, la concesión de registro y posterior fijación de precio de un nuevo medicamento es condición, en muchos casos suficiente, para el acceso a dicho fármaco por parte de los pacientes del SNS; en estos grupos de medicamentos únicamente será preceptiva la prescripción por parte de un facultativo médico.

En el caso particular de los medicamentos oncológicos, designados en su mayor parte como de uso hospitalario por sus características especiales en cuanto a su perfil de seguridad, condiciones de administración y elevado precio, la concesión del registro, fijación del precio máximo y el haber sido admitidos en la financiación con fondos públicos, no implica necesariamente su disponibilidad inmediata. A diferencia de otros fármacos para los que una prescripción facultativa en forma de receta es requisito suficiente para su dispensación directa al paciente en las oficinas de farmacia comunitarias “con receta”, éstos deben ser dispensados necesariamente a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Por tanto, su acceso dependerá de facto de su inclusión en formularios hospitalarios, como la guía farmacoterapéutica (GFT), tras un proceso [en contados casos homogéneo en una Comunidad Autónoma (CA)] de selección en el seno de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFyT) de los centros hospitalarios y posterior negociación de precios a partir de unos precios máximos fijados centralizadamente (Cabiedes, 2013b). La CFyT es un órgano consultivo dependiente de la Comisión de Dirección del Hospital, constituida por un equipo multidisciplinar de profesionales, entre los que se encuentran médicos de diferentes especialidades, farmacéuticos, personal de enfermería y algún representante de la dirección del centro. Su principal función, entre otras, es la selección de medicamentos que deberán conformar la GFT del hospital con la finalidad de promover la utilización racional de los mismos.

A medida que la toma de decisiones se fragmenta y el nivel se hace inferior, mayor es el riesgo de que dichas elecciones generen desigualdades entre los pacientes de diferente ámbito geográfico. Si bien organizaciones profesionales como la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, a través del grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) tratan de homogeneizar esta toma de decisiones mediante la estandarización de los métodos y criterios de evaluación, existe una

preocupación creciente por la potencial pérdida de grados de equidad en el SNS (GENESIS, 2012).

Por tanto, las innovaciones farmacológicas en oncología no sólo representan un reto para los sistemas sanitarios públicos, en cuanto a la sostenibilidad de un gasto sanitario creciente en un entorno de restricciones presupuestarias. Desde mediados de la pasada década, el foco se ha colocado sobre la homogeneidad en la accesibilidad a estas innovaciones y la preocupación por el potencial impacto que ciertas medidas de política farmacéutica pueden tener en cuanto a inequidades dentro de áreas geográficas concretas se ha visto materializado en varias publicaciones.

### **1.5. Accesibilidad a las innovaciones oncológicas. Antecedentes en la literatura**

A mediados de la pasada década, Jönsson y Wilking elaboraron el “Informe Karolinska”, un estudio comparativo sobre la equidad y velocidad de acceso a nuevos antineoplásicos reconocidos como innovaciones importantes para el tratamiento de los cinco tipos de cáncer estudiados, en 19 países Europeos (Jönsson y Wilking, 2005). En él se recoge la existencia de desfases temporales importantes entre los países en cuanto a acceso a las innovaciones en oncología tras su registro y apunta posibles factores (en algunos casos “barreras”) relacionados con el retraso en la disponibilidad de estos medicamentos. Años más tarde los mismos autores emplearon un método similar para el análisis de la situación en España, señalando, al igual que para el caso europeo, la existencia de inequidades en el acceso a las innovaciones farmacológicas en oncología en nuestro país (Jönsson et al., 2007). Ambos estudios han sido objeto de numerosas críticas, fundamentalmente metodológicas; no obstante, éstos supusieron una llamada de atención sobre un potencial problema de gran relevancia social (Cabiedes, 2012).

En el año 2007, la Sociedad Española de Oncología Médica emitió un informe titulado *Barreras de acceso al paciente de los fármacos oncológicos*. Elaborado por un equipo multidisciplinar en el que intervinieron gerentes de hospitales, especialistas en oncología, hematología y farmacia hospitalaria, representantes de sociedades científicas y asociaciones de pacientes, pretendía ofrecer un análisis de situación en cuanto a la introducción de innovaciones farmacológicas en la práctica clínica, identificando las barreras existentes para el acceso a las mismas por parte de los pacientes, así como recomendaciones para la superación de éstas (SEOM, 2007). Si bien es cierto que este polémico informe afloró cuestiones dignas de un pormenorizado análisis y debate, no aportó nuevos datos en cuanto al acceso a las innovaciones en oncología en nuestro país, ya que basaba sus afirmaciones en los datos del estudio de Jönsson et al. (2007) para España.

En los informes anteriormente mencionados, las CFyT de los hospitales se describían como una “barrera operativa” para el acceso a las innovaciones farmacológicas. La complejidad en la evaluación de los medicamentos oncológicos y las dudas asociadas a dichas dificultades pueden llevar a retrasos en las decisiones de financiación o inclusión en GFT de los hospitales, “entrando en contradicción con la intención inicial de su (generalmente) rápida aprobación” por agencias reguladoras (Badia y Prior, 2009).

Por su parte, Prades y Borrás elaboraron un estudio sobre el proceso de priorización de fármacos oncológicos en el sistema hospitalario catalán. En éste se identificaban una serie de criterios implícitos como la atomización de las decisiones a nivel de hospitales, la inexistencia de un posicionamiento claro en lo referente a umbrales de coste-efectividad o medidas de resultado y un entorno de gran presión para la toma de decisiones, que favorecerían las desigualdades en el acceso, aún dentro de la misma CA (Prades y Borrás, 2010).

Recientemente, el grupo GENESIS publicó un trabajo en el que se recogía la actividad llevada a cabo por diversas CFyT de hospitales de España en cuanto a la evaluación de nuevos

medicamentos (no sólo del ámbito de la oncología). Los autores señalan, entre otras cuestiones, la existencia de variabilidad en la decisión de inclusión y la conveniencia de una estandarización metodológica común a todos los hospitales de la red sanitaria pública (Puigventós et al., 2011).

Los antecedentes descritos apuntan a la existencia de desigualdades en la accesibilidad a innovaciones farmacológicas en oncología. Se considera, por tanto, de especial relevancia verificar en qué medida existe o no dispersión en la accesibilidad a estos fármacos a lo largo del territorio español; cuantificar (en su caso) posibles desfases temporales, así como identificar las potenciales variables explicativas.

## **1.6. Accesibilidad a las innovaciones oncológicas. Condicionantes**

Los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer añaden, por sus características diferenciales, factores que incrementan la complejidad en su acceso; a continuación se enumeran los considerados más relevantes:

***Severidad de la patología a tratar.*** Tanto los reguladores como los prescriptores e incluso los pacientes se muestran más proclives a la asunción de “riesgos” en sentido amplio cuando se considera el abordaje de condiciones amenazantes para la vida. La “regla de rescate” hace referencia a la mayor valoración, por parte de la sociedad, de las ganancias en salud en pacientes “con riesgo de muerte inminente o con enfermedades crónicas y altamente incapacitantes” (Llano del et al., 2009). Los valores del cociente beneficio/riesgo que están dispuestos a asumir se modifican de modo que el denominador puede adquirir valores elevados aun asociándose a beneficios reducidos. Algo similar sucede con la consideración de los valores de las ratios de “coste/efectividad” (Ocana y Tannock, 2010). Organismos como el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), con valores umbrales establecidos para lo que se considera o no coste-efectivo, establecen también la posibilidad de elevar este valor

en tecnologías que prolonguen el tiempo de vida, especialmente en los momentos finales de la misma (NICE, 2010).

***Diferentes indicaciones, diferentes estadios de la enfermedad.*** El momento dentro del curso de la enfermedad condiciona tanto el abordaje terapéutico como las expectativas de respuesta. La curación de la enfermedad, plausible en estadios iniciales de algunos tipos de cáncer, se transforma en prolongación de supervivencia en fases más avanzadas o paliación de los síntomas en pacientes terminales. La mayoría de los medicamentos oncológicos son aprobados inicialmente en pacientes con enfermedad metastásica, población en la que demuestran una discreta mejora de la supervivencia. La valoración de la calidad de vida, especialmente importante en estos estadios, no ha estado tradicionalmente presente en los ensayos presentados para la autorización de registro de las especialidades oncológicas (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013). Tras haber obtenido la primera indicación, generalmente para enfermedad metastásica, se tramitan las extensiones de indicación para estadios precoces de la enfermedad. Una vez introducido el medicamento en la prestación de los Servicios de Salud, su no inclusión para las indicaciones subsiguientes supondría un conflicto en el que se implican múltiples agentes<sup>8</sup>.

***Medida de resultados.*** Existen diversas medidas sobre la eficacia de los medicamentos oncológicos en los ensayos clínicos. Ésta puede valorarse en función de la reducción del tamaño de la lesión tumoral, los análisis de supervivencia (global, hasta progresión de enfermedad, hasta fallo de tratamiento) o la calidad de vida de los pacientes. La supervivencia global, como se ha indicado anteriormente, parece la más adecuada, si bien el diseño de los ensayos no está obligatoriamente orientado a ese objetivo

---

<sup>8</sup> En el apartado dedicado a la discusión de resultados se describirá el ejemplo de la financiación de Trastuzumab en cáncer de mama en Australia.

principal. Las agencias reguladoras no exigen resultados de supervivencia global para la concesión del registro, pudiendo medirse los resultados en función de variables subrogadas (Verma et al., 2011). Por el contrario, el financiador preferirá dar prioridad a la supervivencia global como medida de resultado al permitir un cálculo de la ratio coste-efectividad no sujeto a interpretaciones subjetivas y que sea claramente comparable con las alternativas disponibles. La diversidad de variables de medida de resultado, junto con otras fuentes de heterogeneidad en el diseño de los ensayos clínicos con medicamentos oncológicos, dificulta en gran medida la comparación directa entre alternativas.

Las agencias reguladoras conceden la autorización de comercialización basándose en datos sobre eficacia, seguridad y calidad obtenidos en el contexto de un ensayo clínico, en una muestra determinada de pacientes, bajo condiciones experimentales controladas y por un periodo de tiempo limitado. En el caso de algunos medicamentos oncológicos, debido a criterios como la gravedad de la enfermedad y otros, la EMA otorga la autorización de forma provisional con base en datos preliminares aún no concluyentes. En cualquier caso, la brecha entre eficacia (resultados en condiciones experimentales) y efectividad (resultados en condiciones reales) añade un importante margen de incertidumbre a la evaluación de los medicamentos oncológicos.

***Precio elevado de nuevos principios activos.*** Los medicamentos que contienen nuevos principios activos poseen un alto precio relativo, en comparación con el de los fármacos conocidos sin que este coste incremental se corresponda necesariamente con un elevado grado de innovación terapéutica (Cabiedes, 2008). En el caso de los medicamentos oncológicos, el coste por paciente tratado de los productos “ya conocidos” y, sobre todo, el de los “nuevos” es especialmente alto. Parece, por tanto, que existen “costes extraordinariamente elevados” asociados a algunas nuevas

terapias contra el cáncer que proporcionan un pequeño incremento en el beneficio clínico obtenido (Grusenmeyer y Wong, 2007).

***Respuesta variable a los medicamentos oncológicos.*** La eficacia de un determinado medicamento supone, junto con la seguridad y calidad, un requisito indispensable para su aprobación. Sin embargo, en la práctica clínica se observa que las terapias no son igualmente efectivas en la totalidad de los pacientes, presentando, en algunas ocasiones valores de efectividad muy discretos. En una revisión sobre la respuesta a los tratamientos empleados en enfermedades de relevancia social, entre ellas el cáncer, se recogen porcentajes de éxito variables según la patología de entre el 25% y el 80%. En el caso de los pacientes oncológicos, la tasa de eficacia<sup>9</sup> descrita era tan sólo del 25% (Wennberg et al., 1982).

Dicha incertidumbre se encuentra también ligada a las variaciones en las intervenciones sanitarias; variaciones en la práctica médica, en un lenguaje más técnico. En este sentido, uno de los ítems de la conocida como “hipótesis de la incertidumbre” señala que “la variabilidad es mínima cuando existe acuerdo entre los clínicos sobre el valor – beneficios y riesgos en una situación clínica concreta – de un procedimiento” (Meneu y Peiró, 2008). Parece, por tanto, interesante no sólo conocer el grado de variabilidad en la accesibilidad de nuevos principios activos oncológicos, sino también explorar los posibles condicionantes de esta potencial diversidad.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, la creciente importancia de la evaluación de tecnologías sanitarias y el elevado impacto de los nuevos medicamentos oncológicos, tanto desde la perspectiva del sistema sanitario, como desde una perspectiva social amplia, se considera de especial relevancia la elaboración de un estudio interdisciplinar que permita

---

<sup>9</sup> Se ha empleado la misma denominación que los autores. En el estudio, este concepto se corresponde con “efectividad”, es decir, “eficacia en condiciones de uso reales”.

establecer un análisis de situación sobre la accesibilidad de los pacientes a los nuevos principios activos oncológicos. Adicionalmente, con el fin de apuntar potenciales vías de mejora, se tratará de establecer relaciones entre la accesibilidad a estos principios activos y posibles factores condicionantes.



---

## **2. OBJETIVOS**

---



## 2.1. Objetivos del estudio

Este estudio se centra en el análisis de las innovaciones farmacológicas para el tratamiento del cáncer, definidas como los medicamentos que contienen nuevos principios activos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el periodo 2000 – 2010, con el fin de alcanzar los siguientes objetivos:

1. Detectar posibles diferencias en la accesibilidad a las innovaciones farmacológicas en oncología entre diferentes comunidades autónomas (CCAA) en España.
2. En su caso, estimar los desfases temporales de cierta entidad entre hospitales de distintas CCAA en España.
3. Analizar posibles predictores relevantes/variables explicativas de las diferencias en la accesibilidad a las innovaciones en medicamentos oncológicos en España y poner a prueba su capacidad explicativa.

Este estudio es, según nuestro conocimiento, el primero elaborado en el ámbito nacional, de carácter interdisciplinar, que pretende, no sólo detectar y cuantificar potenciales diferencias en la accesibilidad a innovaciones farmacológicas en oncología, sino también explicar dichas diferencias.



---

# **3. MATERIAL Y MÉTODO**

---



### 3.1. Criterios de inclusión

En primer lugar, se identificó el grupo de principios activos a estudiar como las nuevas entidades moleculares, químicas o biológicas, con primera autorización para su comercialización como medicamentos por parte de la AEMPS en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010, ambos inclusive, a través de cualesquiera de los siguientes procedimientos disponibles en ese período: centralizado, nacional o reconocimiento mutuo. Adicionalmente, se exigió que dichos principios activos cumplieren la totalidad de los siguientes criterios para ser incluidos en este trabajo de investigación:

- ✓ Pertenecer al grupo L: “antineoplásicos e inmunomoduladores” de la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC).
- ✓ Presentar actividad antitumoral, estando recogida en su ficha técnica como indicación aprobada el tratamiento de neoplasias, tanto hematológicas como de órgano sólido.
- ✓ Tener definida como vía de administración una vía sistémica: oral, intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Por tanto, quedaron excluidos de la revisión todos aquéllos que, aun habiendo sido autorizados en el periodo de estudio, cumplieran uno solo de los enunciados abajo referidos:

- ✓ Pertenecer a otros grupos terapéuticos ATC.
- ✓ Presentar una indicación no antitumoral. Ejemplo: plerixafor, inmunoestimulante que favorece la movilización de células madre a sangre periférica para un posterior trasplante autólogo.

- ✓ Ser administrados por vía no sistémica. Ejemplo: alitretinoína y bexaroteno, para aplicación tópica sobre lesiones cutáneas relacionadas con Sarcoma de Kaposi y Linfoma de células T respectivamente.

Para identificar los principios activos que cumplían los criterios de selección enumerados se recurrió al *Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Se trata de una publicación oficial del MSSSI que proporciona información científica, sin finalidad lucrativa, donde, entre otros, se publican revisiones anuales de los nuevos principios activos autorizados en España. Se consultaron los números publicados entre los años 1999 y 2011, para evitar posibles pérdidas de nuevos principios activos autorizados en el límite de los años 2000 y 2010 respectivamente.

Para ampliar o completar la información necesaria sobre los principios activos seleccionados se consultaron las siguientes fuentes:

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

En el apartado “Centro de Información online de Medicamentos” se pueden obtener datos relativos a fechas de autorización, estado de comercialización, diferentes presentaciones del medicamento consultado, así como un enlace a la ficha técnica del mismo. La búsqueda se realizó introduciendo el principio activo en el apartado correspondiente según su Denominación Común Internacional (DCI)<sup>10</sup> en castellano.

---

<sup>10</sup> Nombre común por el que se conoce al principio activo como sustancia concreta e independiente de su fabricante. El sistema de denominación fue establecido por la Organización Mundial de la Salud en 1950 por la resolución WHA3.11. Desde entonces este organismo se encarga de la regulación de dicha nomenclatura, su aprobación y divulgación (Velasco, 2002).

- **European Medicines Agency (EMA).** La página web de la Agencia Europea del Medicamento, en el apartado “*Find Medicine*” permite un acceso rápido a información relacionada con fechas, tiempos e histórico de los pasos para la autorización y registro de los principios activos (sólo de aquéllos autorizados mediante procedimiento central o reconocimiento mutuo). Además contiene un enlace a la ficha técnica del medicamento en varios idiomas y un resumen de la información más importante estructurada en forma de sencillas preguntas y respuestas. La búsqueda se realizó introduciendo el nombre del principio según la DCI, en inglés (por ejemplo: *Vinflunine*, en lugar de Vinflunina).
- **Bot Plus Web.** Base de datos que contiene información de todos los medicamentos comercializados en España, así como de los productos de salud, medicamentos de uso animal y plantas medicinales de distribución en oficinas de farmacia, alojada en la página web del Consejo General de Farmacéuticos. Su consulta, introduciendo el principio activo según la DCI en español, permitió completar datos referentes al tipo de dispensación así como, en los casos en los que procedía, fechas de inclusión en la prestación del SNS.

### 3.2. Selección de los hospitales objeto de estudio

Se consideró necesario, equilibrando los conceptos de representatividad territorial, por un lado, y de factibilidad del estudio por otro, seleccionar una muestra de centros hospitalarios dentro del Catálogo Nacional de Hospitales (CNH) del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 2011 (Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, 2011).

Por tanto, se definió el grupo de hospitales susceptible de responder a los cuestionarios en relación con los principios activos a estudiar. Para ello se identificaron los centros hospitalarios que fueran designados como “de referencia” para el tratamiento de las afecciones oncológicas y onco-hematológicas dentro de cada una de las CCAA. Se consideraron como tales los centros a los que fueran derivados pacientes con tumores específicos no tratados en los hospitales comarcales de sus Áreas Sanitarias (por ejemplo: hospitales de menor tamaño suelen tratar neoplasias muy prevalentes como el cáncer de mama pero, probablemente, sólo uno o unos pocos abordarán el tratamiento del glioma, siendo desplazados hacia los centros de referencia los pacientes de toda la CA para el tratamiento de tumores de esta localización).

Con la intención de obtener listados proporcionados por los organismos oficiales correspondientes, se realizó una búsqueda de posibles contactos telefónicos a través de las páginas web de las Consejerías de Salud de las 17 CCAA. Desde éstas se nos redirigió mayoritariamente a los Servicios de Salud autonómicos, concretamente a Direcciones de Prestación de Servicios Sanitarios.

Tras un primer contacto telefónico, se tramitaron todas las consultas por escrito. En los correos electrónicos se especificaba el objetivo general de nuestro estudio y se solicitaba un listado de hospitales dentro de la CA correspondiente que, desde los Servicios de Salud, fueran designados como “de referencia” para el tratamiento de las afecciones oncológicas y onco-hematológicas.

Se remitió un nuevo correo recordatorio hacia los contactos de los que no se hubiera obtenido contestación 15 días después de la primera consulta. En caso de no respuesta dentro de los 15 días posteriores a esta segunda ronda, se recurrió a fuentes de información alternativas. Se envió una propuesta (elaboración propia a

partir de datos del CNH 2011 y experiencia profesional) de hospitales de referencia a los Jefes de Servicio de Farmacia de hospitales de esas CCAA para que avalaran o, en su caso, corrigieran dicha selección desde su perspectiva dentro de cada CA.

Adicionalmente, y tratando de establecer un criterio de selección homogéneo dentro de los listados facilitados (en algunos casos demasiado extensos para nuestro objetivo), se consultaron datos de los centros en el CNH 2011, en las páginas web de cada uno de ellos y, en caso necesario, telefónicamente con facultativos de los Servicios de Farmacia de los hospitales sobre los que se tuvieran dudas.

El periodo de recepción de cuestionarios cumplimentados se inició el 1 de febrero de 2012 y concluyó el 30 de junio de ese mismo año. Los tres meses siguientes, hasta septiembre de 2012, se emplearon para revisar los datos recibidos y, en su caso, realizar las consultas o aclaraciones necesarias sobre los mismos.

### 3.3. Variables del estudio

Las variables manejadas en el estudio pueden agruparse en torno a cinco grandes dimensiones:

Las relacionadas con el ***principio activo estudiado***, su clasificación, proceso de autorización y registro (incluidas medidas de tiempo), así como el número de indicaciones autorizadas en la ficha técnica del medicamento.

Las relacionadas con el ***hospital*** que proporciona los datos y su ubicación geográfica, finalidad asistencial, tamaño y dependencia patrimonial. Respecto a la CA a la que pertenece el hospital: su población, normativas de dispensación autonómicas y competencias en materia sanitaria.

Las que se derivan de la ***intersección de las dos anteriores***, es decir, las que recogen información relativa al principio activo desde la perspectiva de cada uno de los centros encuestados, referidas a la inclusión o adquisición del medicamento.

Las relacionadas con la ***evaluación de las tecnologías sanitarias***. Por una parte, la posible presencia en la CA de una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias. Por otra parte, con independencia de la existencia o no de una agencia de evaluación autonómica, la clasificación de los principios activos en función de los resultados de evaluaciones sobre su efectividad o su coste-efectividad y la existencia de contratos de riesgo compartido<sup>11</sup> (CRC) aplicados al principio activo en varios mercados tomados como referencia.

Las relacionadas con ***factores socioeconómicos***: el momento de autorización de registro respecto a la crisis económica, el PIB *per cápita* y la población de la CA a la que pertenece el centro.

A continuación se desarrolla una relación pormenorizada de los ítems contenidos en cada una de las dimensiones mencionadas. Para cada uno de ellos se recoge su definición, categorización y forma de medida (si procede).

---

<sup>11</sup> Acuerdo entre el financiador y la industria de modo que ésta se compromete a compensar de algún modo el no cumplimiento de unos objetivos previamente pactados en relación a volumen, utilización o resultados de un determinado medicamento. Su presencia en España es simbólica, en alguna CA concreta.

### 3.3.1. Variables relacionadas con el principio activo

---

- **Principio activo:** variable cualitativa, multicategorial.

Denominación del principio activo según la DCI establecida por la OMS, en lengua castellana.

- **Nombre comercial:** variable cualitativa, multicategorial.

Denominación del medicamento según la AEMPS o la EMA, vinculada a información técnica oficial sobre características del producto y condiciones específicas de comercialización. Esta variable permite distinguir diferentes presentaciones de un mismo principio activo con indicaciones específicas, una de las cuales puede estar destinada al tratamiento de patologías oncológicas y otra no.

- **Tipo de procedimiento:** variable cualitativa, multicategorial.

Categoría que determina el procedimiento a través del cual el medicamento ha obtenido la autorización para su comercialización.

Existen tres tipos de procedimiento: nacional, reconocimiento mutuo/descentralizado, y centralizado.

- **Centralizado:** la EMA es responsable de este tipo de autorización. Se emite una autorización de comercialización única que es válida para todos los países de la UE. Esta vía de registro fue cobrando progresivamente mayor relevancia en el grupo de medicamentos oncológicos. Antes de 2005 el procedimiento centralizado tan sólo era

obligatorio para los medicamentos obtenidos mediante biotecnología<sup>12</sup>. Sin embargo, el Reglamento 726/2004<sup>13</sup> suprimió la posibilidad de optar por otro procedimiento que no fuera el centralizado para la obtención de autorización de registro en los supuestos expuestos en la Tabla 3.

Tabla 3

Grupos de medicamentos en los que existe obligatoriedad de autorización de registro mediante procedimiento centralizado

| Obligatoriedad de aprobación mediante procedimiento centralizado                |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamentos de uso humano para el tratamiento de:                              |
| - Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana                               |
| - Cáncer                                                                        |
| - Diabetes                                                                      |
| - Enfermedades neurodegenerativas                                               |
| - Enfermedades autoinmunes y patologías relacionadas                            |
| - Infecciones virales                                                           |
| Medicamentos de uso veterinario empleados como factores de crecimiento          |
| Medicamentos derivados de procesos biotecnológicos, como la ingeniería genética |
| Terapias avanzadas, como la terapia génica, terapia celular, ...                |
| Medicamentos huérfanos <sup>14</sup> .                                          |

Fuente: Parlamento Europeo y Consejo de las Comunidades Europeas<sup>15</sup>

<sup>12</sup> Reglamento (CEE) n°. 2309/93 del Consejo de 22 de julio de 1993 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos. DO L 214 de 24. 8. 1993, pp. 1-21.

<sup>13</sup> Reglamento (CEE) n°. 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. DO L 136 de 30.4.2004, pp. 1-33.

<sup>14</sup> En la UE se entiende por medicamento huérfano el empleado en el tratamiento de una patología que afecta a menos de 5 por cada 10.000 habitantes.

<sup>15</sup> Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 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. DO L 136 de 30.4.2004, pp. 34-57.

Las solicitudes para este tipo de autorización son dirigidas directamente a la EMA para ser revisada por sus Comités Científicos; éstos, en un máximo teórico de 210 días (según reglamento de la propia EMA), emitirán una recomendación (positiva o negativa) acerca de su autorización.

El Comité para Medicamentos de Uso Humano (*Committee for Human Medical Products*, CHMP en inglés) determina las condiciones específicas bajo las que un medicamento recibe autorización de comercialización mediante el procedimiento centralizado. Existen tres supuestos:

- Normal: autorización de comercialización no sujeta a condiciones específicas.
- Condicional: para satisfacer necesidades no cubiertas de los pacientes y en interés de la salud pública, se conceden autorizaciones de comercialización basadas en datos menos completos de lo habitual y sometidas a obligaciones específicas. No se pretende que tal autorización siga siendo condicional indefinidamente, antes bien, una vez se hayan suministrado los datos que faltan, debe poder sustituirse por una autorización de comercialización normal, es decir, no sujeta a obligaciones específicas<sup>16</sup>.

---

<sup>16</sup> Reglamento (CE) nº507/2006 de la Comisión Europea de 29 de marzo de 2006, sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. DO L 92 de 30.3.2006, pp. 6-9.

- En circunstancias excepcionales: se concede esta autorización cuando, en relación con determinadas indicaciones terapéuticas, el solicitante pueda demostrar que no está en condiciones de suministrar los datos completos sobre la calidad, eficacia y seguridad en las condiciones normales de uso del producto, debido a que los casos para los que están indicados los productos en cuestión presentan una prevalencia muy baja<sup>17</sup>.

- **Reconocimiento mutuo/descentralizado:** existen dos posibles caminos para conseguir la autorización de comercialización de medicamentos en varios países miembros de la UE, al margen del procedimiento centralizado.

Procedimiento descentralizado: los laboratorios pueden solicitar una autorización simultánea en más de un país miembro para medicamentos que aún no han sido autorizados en ninguno de ellos.

Reconocimiento mutuo: a partir de una autorización de comercialización en uno de los estados miembros, el laboratorio puede solicitar que esta autorización se haga extensiva a otros países de la UE.

Las autorizaciones de comercialización por cualquiera de estas dos vías se gestionan a través del *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* para medicamentos de uso humano o veterinarios.

---

<sup>17</sup> Reglamento (CEE) n°. 726/2004, véase la nota 13.

- **Nacional:** cada estado miembro de la UE tiene procedimientos propios para el registro de aquellos medicamentos que no tienen obligatoriedad de ser autorizados por procedimiento centralizado y para los que no se desea obtener autorización de registro más allá del territorio nacional. La autorización, en el caso de España, sería responsabilidad de la AEMPS.

■ **Tiempo de aprobación en Europa:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Se refiere al periodo transcurrido desde la solicitud de autorización<sup>18</sup> de comercialización del fármaco por parte del solicitante al CHMP, hasta la autorización de comercialización en toda la UE por parte de la Comisión Europea (CE). Esta variable sólo es aplicable a los medicamentos autorizados mediante procedimiento centralizado.

A su vez, el número de días necesarios para la autorización de comercialización por parte de la CE pueden desglosarse en tres subperiodos:

- **Tiempo científico en Europa:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días empleados en procesos de evaluación de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento por parte del CHMP o cualesquiera de sus organismos asesores. Dichos procesos comprenden la realización de informes a partir de la documentación técnica proporcionada por el solicitante o como resultado de auditorías de

---

<sup>18</sup> Se tomará como referencia la fecha de primera solicitud de autorización por parte del solicitante, excluyéndose solicitudes posteriores de extensión de la indicación.

calidad en las instalaciones de los laboratorios, la elaboración de preguntas o cuestiones pendientes a ser subsanadas por el solicitante, así como el análisis riguroso de la información resultante. La Tabla 4 recoge algunas consideraciones que deben ser tenidas en cuenta en el cómputo del tiempo científico.

Tabla 4

Consideraciones a tener en cuenta para el cálculo del tiempo científico en el procedimiento de autorización de registro centralizado por la Comisión Europea. Casos especiales

**Consideraciones en el cálculo del tiempo científico.**

Unificación de fechas de informes: para cada proceso de evaluación, el CHMP designa un ponente y un ponente asociado. En caso de que los informes- resumen que éstos distribuyen al CHMP hayan tenido diferentes fechas de emisión (la diferencia es de días), se consideró como fecha de emisión la posterior. Ejemplo: 14/06/2001 y 16/06/2001, se seleccionó 16/06/2001.

Emisión de adenda por parte del CHMP tras el envío de la relación “definitiva” de preguntas al laboratorio: para el cálculo del tiempo de “reloj parado” se siguió considerando como punto de partida la fecha de emisión del listado de preguntas “definitivo” y como punto final el momento del envío del informe completo de respuestas por parte del laboratorio (las relativas a la lista original y las relativas al anexo).

Reuniones CHMP: Los listados definitivos de preguntas o cuestiones pendientes por parte del CHMP se elaboran en reuniones que duran varios días. En caso de que no se especifique la fecha concreta en que se emiten los diferentes documentos, se ha considerado la emisión de los mismos el último día de dichas reuniones.

Respuestas a cuestiones pendientes por parte del laboratorio de forma oral y escrita: en ocasiones el laboratorio remite la información al CHMP de forma escrita y la defiende posteriormente de forma oral. En este caso se consideró como fecha para detener el cómputo de tiempo de “reloj parado” la fecha de envío de la documentación por escrito.

Fuente: Elaboración propia

- **Tiempo administrativo en Europa:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Lapso no correspondiente a la evaluación científica, descontando, además, el tiempo empleado por los solicitantes para elaborar informes en respuesta a cuestiones planteadas en el proceso de evaluación (“reloj parado” o “*stop clock*”).

Se refiere, por tanto, al período comprendido desde la solicitud de autorización de comercialización del medicamento hasta el inicio del proceso evaluador, añadiéndole el transcurrido desde la emisión de opinión positiva para la comercialización por parte del CHMP y la aprobación de dicha comercialización por parte de la CE.

- **Tiempo de “reloj parado” en Europa:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días que el laboratorio solicitante emplea en proporcionar respuesta, aclaración o nuevos datos al CHMP (bien sea constituido como consejo, por delegación en los ponentes encargados o a través de cualquiera de sus organismos asesores), tanto respecto a cuestiones resultantes de la evaluación de la documentación inicial, como a la información obtenida en los subsiguientes procesos de aclaración. Se incluyen dentro de este tiempo las reuniones o consultas para aclaración sobre lo que se le demanda que puede solicitar el laboratorio al organismo regulador.

No existe un límite de “turnos” de cuestiones al laboratorio, éstas finalizarán cuando se alcance un dictamen respecto a la recomendación

de comercialización, bien sea positivo o negativo. Durante este período se detiene la contabilización del tiempo (“reloj parado”), ya que la mayor o menor duración del mismo depende del laboratorio, no siendo imputable al organismo regulador.

- **Tiempo de aprobación por la AEMPS en el procedimiento centralizado:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días empleados en la traslación de la decisión a nuestro marco jurídico, desde la aprobación de comercialización en todos los estados miembros de la UE, mediante procedimiento centralizado, por parte de la CE y el registro para su introducción en nuestro mercado (siempre y cuando el laboratorio titular solicite la introducción en el mercado español, una vez autorizado por la CE).

- **Tiempo de aprobación por la AEMPS en el procedimiento de reconocimiento mutuo:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días empleados en la traslación de la decisión a nuestro marco jurídico desde la extensión de la autorización de comercialización a los estados miembros de la UE, mediante procedimiento de reconocimiento mutuo, por parte de la CE y el registro para su introducción en nuestro mercado (siempre y cuando el laboratorio titular solicite la introducción en el mercado español, una vez autorizado por la CE).

- **Tiempo de aprobación de la AEMPS en el procedimiento nacional:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días transcurridos desde la solicitud de autorización de comercialización de un principio activo a la AEMPS, hasta la concesión del registro para su comercialización en nuestro país.

- **Tiempo de fijación de precio por la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM):** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días transcurridos desde la concesión de registro por parte de la AEMPS y la fijación del precio industrial máximo del medicamento por parte de la CIPM.

En el apartado de la página del MSSSI destinado a Farmacia y, concretamente a la financiación de medicamentos, se dispone del histórico de acuerdos de la CIPM sobre fijación de precios de medicamentos desde el año 2007. Tomando como punto de partida la fecha de autorización de registro de la AEMPS para cada una de las innovaciones, se revisaron por orden cronológico la totalidad de los acuerdos posteriores hasta encontrar aquél en el que constara la fijación del precio del medicamento en cuestión.

Con objeto de completar la información correspondiente a años anteriores a 2007, se solicitó la información directamente al entonces denominado Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y a la AEMPS (véase la explicación pormenorizada del proceso de búsqueda de información en el Anexo I).

- **Medicamento huérfano:** variable cualitativa, dicotómica (sí/no).

Designación como “medicamento huérfano” por el *Committee for Orphan Medicinal Products*.

En la UE se entiende por “medicamento huérfano” aquél empleado en el diagnóstico, prevención o tratamiento de enfermedades raras (que afectan a menos de 5 por cada 10.000 personas) y que envuelven una especial gravedad o tienen muy mal pronóstico.

■ **Número de indicaciones:** variable cuantitativa, discreta.

Cantidad total de indicaciones, tanto la inicial o iniciales, como las sucesivas, autorizadas por la EMA hasta el 31 de diciembre de 2010, recogidas en la ficha técnica del medicamento.

Las indicaciones hacen referencia a unas condiciones de uso que están directamente relacionadas con los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos que condujeron a la autorización de registro por parte de las autoridades competentes. La utilización de medicamentos dentro de estas indicaciones maximiza las garantías de efectividad y seguridad ya que éstas ya han sido demostradas previamente en dichos ensayos pivotaes.

En el ámbito de la oncología no es infrecuente que un medicamento obtenga una autorización de registro para el tratamiento de un tumor en una determinada localización o estadio de la enfermedad y, posteriormente, como consecuencia de estudios posteriores, se amplíen las condiciones iniciales de utilización. La AEMPS, en su informe mensual dirigido a los profesionales sanitarios recoge los “cambios de especial interés en los medicamentos ya autorizados”, entre los que se encuentran las nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización. A través del *Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* se puede consultar el histórico anual de las nuevas indicaciones autorizadas (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013).

■ **Tipo de dispensación:** variable cualitativa, multicategorial.

Categoría que determina el cauce a través del cual el medicamento se prescribe y es dispensado al paciente.

- **Uso hospitalario:** debe ser prescrito por un facultativo especialista adscrito al hospital y será dispensado al paciente desde el Servicio de Farmacia de dicho hospital.
- **Diagnóstico hospitalario:** el diagnóstico y la indicación inicial del tratamiento deben ser realizadas por un facultativo especialista. Será dispensado en las oficinas de farmacia comunitarias con receta médica visada previamente por Inspección Sanitaria.
- **Receta médica:** debe ser prescrito por un licenciado en medicina en el ejercicio de su profesión. Será dispensado en las oficinas de farmacia comunitarias tras la presentación de la receta adecuadamente cumplimentada.
- **Diagnóstico hospitalario pero dispensación hospitalaria:** en el momento de su autorización de comercialización se determina para todo el territorio español que deben ser dispensados desde los Servicios de Farmacia de Hospital. Pese a que no se les atribuye la consideración de medicamentos de uso hospitalario, a efectos prácticos, en términos de dispensación, podrían equipararse a ellos.

En algunos casos, las autoridades sanitarias autonómicas establecen que un medicamento, pese a pertenecer al grupo “diagnóstico hospitalario”, por requerir un mayor control en términos clínicos o económicos debe ser dispensado desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria. No podrían incluirse en sentido estricto en el

último grupo indicado más arriba ya que la decisión de dispensación desde hospitales no se tomó de forma homogénea para toda España desde el momento de su comercialización, sino que esta determinación se había tomado en algunas CCAA, en momentos diferentes, mediante resolución del órgano correspondiente, en su ámbito de competencias.

Desde el 1 de abril de 2012, por Resolución de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, se modificó para todo el territorio español el estatus de dispensación de 79 presentaciones de 21 medicamentos que, hasta el momento, se consideraban de diagnóstico hospitalario y dispensación en oficinas de farmacia. Se establece, por tanto un cambio de categoría para un grupo de medicamentos, hasta el momento de diagnóstico hospitalario, que pasan a introducirse en el grupo “diagnóstico hospitalario pero dispensación hospitalaria”.

Considerando estos antecedentes, se contempló dentro del formulario de recogida de datos, una columna en la que se especificara si los medicamentos pertenecientes a este grupo eran dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria en cada uno de los centros encuestados o bien éstos se dispensaban a través de las oficinas de farmacia comunitarias. Posteriormente, con objeto de concretar la información recogida, se preguntó al menos a un hospital de cada CA sobre la existencia de normativa autonómica que regulara la dispensación hospitalaria de estos medicamentos, solicitando que nos fuera remitida en caso afirmativo.

La entrada en vigor de las diferentes regulaciones autonómicas a lo largo del periodo de estudio y la homogeneización nacional del año 2012 podrían haber condicionado la inclusión y/o adquisición de los NPA afectados en los hospitales. En

el momento en que un medicamento pasara a ser dispensado desde el hospital motivado por una norma (fuera cual fuera el ámbito de aplicación), el centro se vería obligado a adquirir ese medicamento para que los pacientes que hasta el momento recogían su tratamiento en las oficinas de farmacia comunitarias (sin más restricción que el visado de inspección) pudiesen continuar con dicho tratamiento. En el caso de los inicios de tratamiento no se plantearía necesariamente la adquisición de forma automática, sino que existiría la oportunidad de evaluar dichos medicamentos por la CFyT para decidir sobre su inclusión en la GFT y su disponibilidad para ser prescrito en el hospital. Se plantearía entonces una necesidad de evaluación para la inclusión en la GFT que hasta el momento no existía, al ser dispensado fuera del circuito de dispensación hospitalaria. Por ejemplo, un medicamento con autorización de registro en el año 2003, dispensado desde las oficinas de farmacia comunitarias desde esa fecha, que en el año 2007 pasa a designarse de dispensación hospitalaria y se incluye en 2007 en la GFT del hospital. La fecha de inclusión del año 2007 puede llevar a la interpretación errónea de un desfase de cuatro años hasta su disponibilidad para los pacientes cuando realmente durante esos cuatro años estuvo disponible a través de su dispensación directa desde las oficinas de farmacia comunitarias y sólo fue en 2007, cuando entró en vigor la normativa, cuando se generó la necesidad de que fuera evaluado para su inclusión en la GFT del hospital y su posterior dispensación desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

Para una explicación más detallada de este apartado, consúltese el Anexo II “Modificación de las condiciones de dispensación”.

### 3.3.2. Variables relacionadas con el centro hospitalario

---

■ **Identificación del centro:** variable cualitativa, multicategorial.

Denominación del hospital según lo recogido en el CNH 2011. Por motivos de confidencialidad, esta variable sólo se utilizó como identificación durante el procesamiento de datos pero no fue presentada en los resultados de forma explícita.

■ **Número de camas:** variable cuantitativa, discreta.

Camas instaladas a 31 de diciembre de 2010; las que constituyen la dotación fija del hospital y que están en disposición de ser usadas, aunque algunas de ellas puedan, por diversas razones, no estar en servicio en esa fecha.

■ **Dependencia funcional:** variable cualitativa, multicategorial.

Organismo o entidad jurídica de quien depende, es decir, la persona física o jurídica que ejerce dominio o jurisdicción, jerárquica o funcional, más inmediata sobre el establecimiento sanitario.

La clasificación de dependencia funcional de los hospitales con formas jurídicas de gestión contempladas en la Ley 15/1997, de 25 de abril, sobre habilitación de nuevas formas de gestión en el Sistema Nacional de Salud, y de acuerdo con desarrollos legislativos autonómicos, ha sido asignada a la de los correspondientes Servicios de Salud. En otros casos su dependencia estaba consignada de forma genérica como “Otros públicos” u “Otros privados y benéficos”. Los datos fueron obtenidos del Catálogo Nacional de Hospitales 2011 (Ministerio de Sanidad

Servicios Sociales e Igualdad, 2011) y se aplicó estrictamente la asignación que se hubiera establecido para cada centro en esta base de datos.

- **Finalidad asistencial:** variable cualitativa, multicategorial.

Actividad asistencial a la que el centro dedique la mayor parte de sus recursos, tanto humanos como de equipamiento.

- **Comunidad Autónoma (CA):** variable cualitativa, multicategorial.

Entidad territorial que, dentro del ordenamiento constitucional del Reino de España, está dotada de autonomía legislativa y competencias ejecutivas, así como de la facultad de administrarse mediante sus propios representantes.

- **Competencias en materia sanitaria:** variable cuantitativa, discreta, expresada en años.

Número de años transcurridos desde el año 1981 hasta la adquisición de competencias en materia sanitaria por la CA a la que pertenece el centro hospitalario. Se tomó como referencia el año 1981 por ser el momento en que se produjo la primera transferencia sanitaria autonómica que tuvo lugar en España; la de Cataluña.

Desde enero de 2002 las 17 CCAA españolas gozan de autonomía en materia de gestión sanitaria. Desde esta misma fecha, el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) se ocupa de las prestaciones sanitarias en el ámbito territorial de las Ciudades de Ceuta y Melilla, con un presupuesto determinado<sup>19</sup>.

---

<sup>19</sup> Los ciudadanos residentes en estas Ciudades Autónomas son remitidos para la provisión de tratamiento oncológico a los hospitales de Cádiz y Málaga respectivamente, aunque financiándolo con los fondos de INGESA.

Las CCAA que habían obtenido sus competencias anteriormente al año 2002 son: Cataluña (la pionera, en 1981), Andalucía (1984), Comunidad Valenciana y País Vasco (1988), Comunidad Foral de Navarra y Galicia (1991); e Islas Canarias (1994); las 10 CCAA restantes obtuvieron dichas competencias a partir del 1 de enero de 2002.

### **3.3.3. Variables relacionadas con el principio activo y el centro hospitalario**

---

■ **Inclusión en la guía farmacoterapéutica:** variable cualitativa, dicotómica (sí/no).

Decisión positiva, por parte de la CFyT hospitalaria, de incorporar el principio activo dentro del formulario de medicamentos disponibles para su prescripción por parte de los facultativos adscritos a ese hospital.

Dicha aprobación puede ser matizada en circunstancias determinadas: por ejemplo, la inclusión para indicaciones concretas, pero no la totalidad de las recogidas en su ficha técnica o la inclusión exclusivamente para pacientes que cumplan determinadas características. No obstante, al igual que para las fechas de autorización de comercialización, se asumirá una decisión positiva respecto a una indicación como “incluido” para todas las indicaciones aprobadas en la ficha técnica del producto, tanto las contemporáneas como las sucesivas. Aun así, si bien la inclusión en la GFT se asume como positiva para todas las indicaciones del medicamento a efectos de análisis estadístico y de cómputo de tiempos, cabría considerar la presencia de restricciones en el análisis cualitativo de los datos. Por ello, en los formularios de preguntas a los hospitales se incluyó un apartado donde se debían especificar, si procedía, las restricciones impuestas respecto a la utilización del medicamento en el hospital.

A partir del momento de inclusión en la GFT, se inicia un proceso de negociación y acuerdo de precios y otras condiciones de compra por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria. De este modo, es responsabilidad de dicho Servicio garantizar la disponibilidad del medicamento en el hospital en las condiciones acordadas por la CFyT.

- **Tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días desde la autorización de registro por parte de la AEMPS hasta la aprobación, si procede, de su inclusión dentro de la GFT del hospital.

- **Adquisición por el hospital:** variable cualitativa, dicotómica (sí/no).

Compra del medicamento por parte del Servicio de Farmacia, consignada como un movimiento de entrada en la aplicación informática o sistema de registro empleado para el control de inventario.

El hecho de disponer de una GFT con contenido rigurosamente revisado y consensuado por el equipo multidisciplinar que integra la CFyT, no excluye la posibilidad de utilizar medicamentos no incluidos en dicho formulario y que, por necesidades asistenciales concretas, se haya estimado necesario adquirir. Por tanto, se considera que la disponibilidad de un determinado medicamento no incluido en la GFT estaría asegurada para estos pacientes, de forma justificada. Se asimilaría entonces la disponibilidad de dicho medicamento a la fecha de adquisición del mismo por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria.

- **Tiempo hasta la adquisición por el hospital:** variable cuantitativa, discreta, expresada en días.

Número de días desde la autorización de registro por parte de la AEMPS hasta la primera adquisición del medicamento, si procede, por parte del Servicio de Farmacia del hospital.

Se considera necesario establecer esta diferenciación entre “tiempo hasta inclusión en la GFT” y “tiempo hasta la adquisición por el hospital” ya que, si bien en ambos casos se valora la posibilidad de acceso al medicamento por parte de los pacientes, la última opción carece del valor añadido que supone la evaluación y posterior inclusión en la GFT.

- **Ensayos clínicos:** variable cualitativa, dicotómica (sí/no).

Participación del hospital en ensayos clínicos centrados en la evaluación del principio activo objeto de análisis.

No se establecieron límites respecto al momento en el que se hubiera producido dicha participación, el diseño de los ensayos o la duración de los mismos.

#### **3.3.4. Variables relacionadas con la evaluación de tecnologías sanitarias**

---

- **Agencia evaluadora de tecnologías sanitarias de ámbito autonómico:** variable cualitativa, dicotómica (sí/no).

Existencia o no, a nivel de la CA, de un organismo oficialmente reconocido, experto en la evaluación de tecnologías sanitarias que asesora a la

Consejería de Sanidad correspondiente sobre la toma de decisiones con apoyo en criterios de eficiencia<sup>20</sup>.

- **Efectividad:** variable cualitativa, multicategorial, construida a partir de diversas fuentes y aplicando un algoritmo de decisión, tal y como se explica más adelante.

Capacidad intrínseca de un medicamento de obtener los resultados para los que ha sido diseñado, ya sea prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, en condiciones de utilización reales; es decir, fuera del ámbito de un ensayo clínico.

Los requisitos para la autorización de comercialización de un nuevo medicamento se fundamentan en ensayos pivotaes que demuestran su calidad, seguridad y eficacia. Sin embargo, el comparador elegido no siempre es un tratamiento activo empleado como alternativa en la indicación evaluada. En ocasiones, se evalúa la ventaja de añadir el medicamento evaluado a la terapia estándar frente a dicha la terapia estándar, en otros casos se ensaya frente a placebo o a los mejores cuidados de soporte y sólo en algunos, se enfrenta a los resultados obtenidos con una alternativa farmacológicamente activa, o dicho de otro modo “realmente terapéutica”. En el Anexo III se exponen los comparadores con los que se enfrentó cada uno de los NPA en los ensayos clínicos que condujeron a su autorización de registro, así como variable principal de resultado evaluada en los mismos. En la última columna de la tabla se expresa la opinión desde la perspectiva de este estudio sobre el brazo de control empleado en el ensayo; si se trata de un comparador farmacológicamente activo, si se trata de un placebo o no

---

<sup>20</sup> Nota: esta variable se construyó con apoyo en la información recogida en la Tabla 2, presentada previamente.

intervención o, en un caso intermedio, si se ha elegido un tratamiento activo como comparador pero éste no supone la mejor alternativa con la que medirse.

Para el análisis estadístico, tanto de las variables relacionadas con la efectividad como con el coste-efectividad, se consideró únicamente la valoración de la indicación inicial para la que fue aprobado el medicamento por la EMA. En caso de que varias indicaciones hubieran sido autorizadas a la vez, se eligió una de ellas, la que representaba la afección de mayor prevalencia (véase el Anexo IV).

Teniendo presente la necesidad de ponderar el grado de efectividad de los principios activos evaluados con apoyo en la evidencia científica, se recurrió a diversas fuentes de información para la construcción de la variable final de efectividad:

- Valoración por el ***National Institute for Health and Clinical Excellence*** (NICE). Organismo creado en el Reino Unido con la función de evaluar las intervenciones sanitarias y elaborar recomendaciones sobre cuáles son las mejores opciones para los pacientes, basándose fundamentalmente en su relación coste-efectividad (eficiencia). Dado el prestigio adquirido por este organismo, su repercusión no se limita al ámbito nacional sino que influye en las directrices adoptadas en otros países europeos.

Se revisó el histórico de evaluaciones y recomendaciones emitidas por NICE para cada uno de los medicamentos evaluados en sus informes técnicos denominados *technology appraisals*. En función de la valoración que sobre la efectividad del NPA hubiera hecho NICE, se construyó la variable “Valoración de efectividad por NICE” estableciendo cuatro categorías: efectividad positiva (la efectividad del

NPA es claramente positiva respecto a los comparadores que se contemplan en las evaluaciones de NICE); efectividad negativa (la efectividad del NPA es inferior a la de sus comparadores); efectividad no concluyente (el organismo no establece claramente la efectividad positiva o negativa respecto a los comparadores) y no valorado (no existen informes de evaluación sobre ese NPA, considerándolo como valor perdido).

Con objeto de facilitar el análisis estadístico, se generó una nueva variable dicotómica, definiendo dos categorías, resultado de agrupar las tres anteriores (excluidos valores perdidos) en:

Efectividad positiva: se correspondería con “efectividad positiva”.

Efectividad no claramente positiva: comprendería los categorizados como “efectividad negativa” y “efectividad no concluyente”.

- Valoración por la **Revista Panorama Actual del Medicamento** (PAM). Editada por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, de carácter bimensual. En cada número se revisan nuevos principios activos autorizados para su comercialización en el territorio español en los meses precedentes; su valoración se basa en el grado de innovación de diferentes ítems relacionados con el principio activo estudiado (estructura química, aspectos físico-químicos, clínicos, toxicológicos,...) englobándolo en uno de los siguientes grupos: sin innovación; innovación moderada; innovación importante e innovación excepcional. La información, obtenida a partir de la revisión de todos los números de la revista PAM correspondientes al periodo 1999-2011 (ambos

inclusive), se codificó en la variable cualitativa y multicategorial (mismos grupos que los empleados por la publicación) “Valoración de innovación por PAM”.

Con objeto de facilitar el análisis estadístico, se generó una nueva variable dicotómica, definiendo arbitrariamente dos categorías, resultado de agrupar las cuatro anteriores en:

Innovador: comprendería los categorizados como “innovación importante” e “innovación excepcional”.

No claramente innovador: comprendería los categorizados como “sin innovación” y como “innovación moderada”.

Es importante resaltar, tal y como indica la propia publicación, que esta clasificación se establece en función del grado de innovación (es decir, lo que el NPA aporta de nuevo, o de mejora, sobre los ya disponibles en el mercado), y no necesariamente al grado de efectividad. Por otro lado, al llevarse a cabo simultáneamente a la comercialización del nuevo principio activo, la evaluación se basa en la evidencia públicamente disponible en ese momento, pudiendo verse modificada (positiva o negativamente) por datos derivados de la utilización del mismo en condiciones reales de utilización, esto es, en la práctica clínica.

- Valoración por la **Revue Prescrire International**. Evalúa algunos medicamentos con reciente autorización de comercialización en el mercado francés. Se llevó a cabo una búsqueda en la versión en inglés de esta publicación, *Prescrire International*, introduciendo en la base de

datos PubMed como criterios el nombre de la revista y la DCI del principio activo en inglés, sin establecer otros límites. Se seleccionaron entre los resultados obtenidos, aquéllos en cuyo título se hiciera referencia a la evaluación de la primera indicación autorizada para cada uno de los medicamentos. Las categorías de la variable “Valoración de efectividad por *Prescrire*” se corresponden con la clasificación propia de la publicación: bravo; un verdadero avance; aporta algo; eventualmente útil; no aporta nada nuevo; en desacuerdo; la redacción no se puede pronunciar y no evaluado (valor perdido).

Con objeto de facilitar el análisis estadístico, se generó una nueva variable dicotómica, definiendo arbitrariamente dos categorías, resultado de agrupar las ocho anteriores en:

Efectividad positiva: comprendería los categorizados como “bravo”, “un verdadero avance” y “aporta algo”.

Efectividad no claramente positiva: comprendería el resto de categorías, excepto la correspondiente a “no evaluado”.

- Valoración por la **Food and Drug Administration** (FDA). En el pasado, la FDA clasificaba los nuevos medicamentos desde el punto de vista terapéutico en tres categorías: ganancia terapéutica importante, modesta o nula. Al igual que lo sucedido con el *Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, en la actualidad ya no establece esta clasificación.

En el año 1996, la FDA lanzó una iniciativa encaminada a “reinventar” la regulación de los procedimientos de autorización y registro de los

medicamentos contra el cáncer (*Reinventing the regulation of cancer drugs*), con el objetivo de hacer que los “medicamentos prometedores” en cuanto a su efectividad estuvieran rápida y ampliamente disponibles para los pacientes. Dentro de esta programación se incluyen las siguientes vías:

Proceso de interacción FDA-industria (*Fast track*): programa de interacción entre la industria y la Agencia durante el proceso de desarrollo de un medicamento, encaminado a acelerarlo así como a facilitar las fases posteriores de evaluación y autorización.

Programas de acceso expandido (*Expanded access*): encaminados a favorecer que los “medicamentos prometedores” sean accesibles para el paciente lo antes posible durante el proceso de evaluación. Esto es, un paciente puede acceder a un medicamento que aún no tiene autorización de comercialización.

Aceleración del proceso de aprobación de medicamentos antineoplásicos (*Accelerated approval*): permite la autorización temprana de medicamentos destinados a cubrir una necesidad clínica no satisfecha con los tratamientos actualmente disponibles, basándose en los resultados de ensayos clínicos para variables subrogadas. La aprobación se obtiene de forma condicional. Los datos generados en estudios pos-comercialización deberán demostrar el beneficio que se ha presupuesto.

Revisión prioritaria (*Priority review*): designación concedida a los medicamentos que potencialmente supondrán mejoras en el tratamiento actual, con impacto importante en la terapéutica.

Frente a la revisión ordinaria (*Standard review*), implica que se destinan a ella esfuerzos y recursos que acorten el tiempo de revisión, que será como máximo de 6 meses (frente a 10 meses máximo de la revisión ordinaria). No afecta a la duración de los ensayos clínicos ni a la evidencia necesaria para la autorización de registro.

- ***Boletín Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.***

Publicación oficial del MSSSI en la que, tomando como referencia las valoraciones que en su momento realizaba la FDA, en los números publicados hasta diciembre de 2002 establecía una valoración del “potencial terapéutico” de los nuevos medicamentos, clasificándolos en: A\* (novedad terapéutica excepcional); A (importante mejora terapéutica); B (modesta mejora terapéutica) y C (nula o muy pequeña mejora terapéutica).

Desafortunadamente, dicha clasificación no continuó en los años sucesivos. Se revisaron la totalidad de los números del boletín pero, debido a esta limitación, la clasificación sólo sería aplicable a cinco de los NPA incluidos en este estudio.

- Valoración en la **literatura**. Se realizó una búsqueda a través de DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), base de datos que recoge principalmente referencias de evaluaciones sistemáticas sobre efectos de intervenciones sobre salud y la provisión y organización de los servicios de salud. Los metaanálisis registrados en DARE deben cumplir obligatoriamente los siguientes requisitos: criterios de inclusión y exclusión de estudios incluidos especificados; búsqueda con

metodología adecuada y los estudios incluidos se presentan resumidos. Adicionalmente, deben cumplir al menos uno de los dos criterios siguientes: la calidad de los estudios incluidos fue evaluada y/o existen suficientes detalles sobre los estudios incluidos.

El acceso es libre y gratuito a través de la dirección <http://www.crd.york.ac.uk> perteneciente al CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*). En algunos casos se presentan resúmenes con evaluación crítica por parte de DARE, en otros se presenta la información básica estructurada o simplemente la referencia bibliográfica para su consulta.

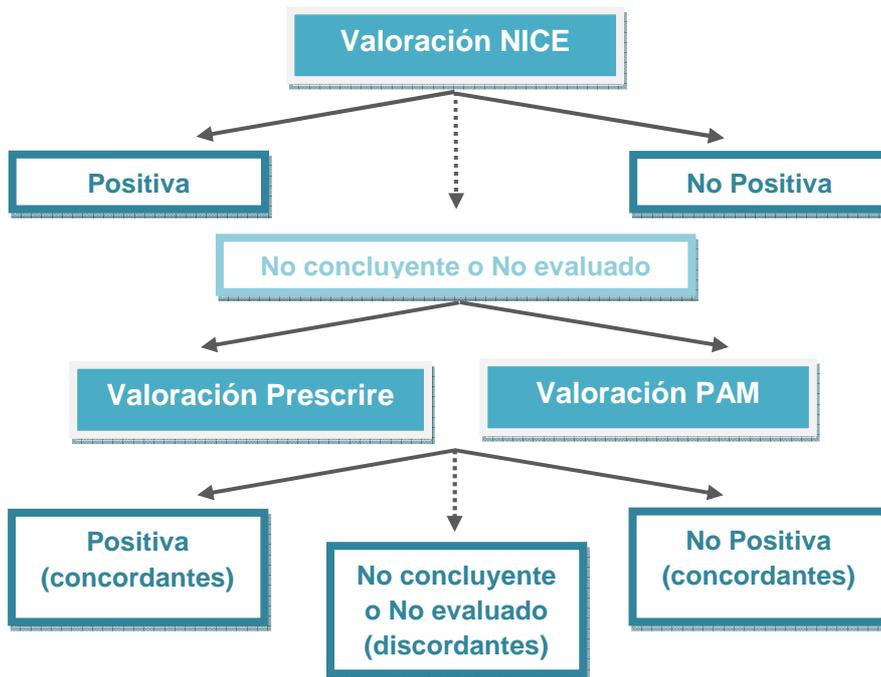
La búsqueda se llevó a cabo introduciendo como texto libre la DCI del principio activo, en lengua inglesa y restringiendo los resultados a los recogidos en la base de datos DARE. No se establecieron límites en cuanto a fecha de publicación, pero sí en lo relativo al idioma, considerando sólo las referencias a textos en lengua inglesa o castellana. En este caso los resultados se codificaron en las categorías: efectividad positiva (la efectividad del NPA es claramente positiva respecto a los comparadores que se contemplan en las revisiones analizadas), efectividad negativa (la efectividad del NPA es inferior a la de sus comparadores) y no valorado (valor perdido).

Para la construcción de la **variable final de efectividad “valoración global sintética de la efectividad”**, se pusieron a prueba diversas combinaciones de las seis fuentes anteriormente enunciadas. Se elaboraron índices a partir de los resultados en cada una de ellas considerando medias, ponderando el peso de cada fuente y valorando la concordancia de los resultados entre unas y otras.

Finalmente, debido a la heterogeneidad de los resultados y a la falta de evaluación para muchos de los NPA en algunas de las fuentes consultadas, se decidió aplicar un algoritmo de decisión en dos pasos, considerando como referente principal el criterio adoptado por el NICE (véase el Gráfico 2).

Gráfico 2

Algoritmo de decisión para establecer la valoración global sintética de la efectividad terapéutica de un nuevo principio activo.



Fuente: Elaboración propia.

Como se representa en el Gráfico 2, en primer lugar se consideró la valoración del NICE. Si este organismo establecía claramente efectividad positiva o negativa, ése era el resultado. En caso de resultado no concluyente o inexistencia de evaluación, se consideraron de forma conjunta las valoraciones de *Prescrire* y PAM, si había concordancia entre ambas, en uno u otro sentido, ése era el resultado; en caso de discordancia, el resultado final era “no concluyente”. Si no existían resultados de evaluaciones, se consideró como valor perdido.

Empleando el mismo criterio que en casos anteriores, para facilitar el análisis estadístico, las tres opciones anteriores se recodificaron en una variable “**efectividad global (recalculada como dicotómica)**”. De este modo, se designaría como “efectividad no claramente positiva” los resultados “efectividad no positiva” y “efectividad no concluyente”; los resultados de efectividad positiva se recodificaron como “efectividad claramente positiva”.

■ **Coste-efectividad:** variable cualitativa, multicategorial, construida a partir de otras (véase explicación).

En la actualidad existen en el mundo numerosas organizaciones, de carácter público o privado, que se dedican de modo específico a la evaluación de tecnologías sanitarias y, en algunos casos, más concretamente a la evaluación económica de las mismas. Todas ellas producen publicaciones de mayor o menor extensión y rigor, con el objetivo de asesorar en la toma de decisiones respecto a la financiación y/o fijación del precio de nuevas tecnologías sanitarias o a la evaluación de algunas ya incluidas en esquemas de financiación.

Se recurrió a las evaluaciones que de cada principio activo realizaron organizaciones de ámbito internacional y reconocido impacto, con el fin de clasificar los nuevos medicamentos objeto de estudio en función de su coste-efectividad.

- Valoración por el **NICE**. Al igual que para la variable “efectividad”, se estudió el histórico de evaluaciones y recomendaciones emitidas por el NICE para cada uno de los medicamentos estudiados.

Se establecieron tres categorías en función de las conclusiones de los informes de evaluación de NICE para cada uno de los medicamentos e indicaciones estudiadas:

Coste-efectivo<sup>21</sup>: se recomienda la utilización de la tecnología evaluada. Dentro de este apartado se podría establecer a su vez una segunda clasificación: “recomendados” (su financiación sería adecuada para la utilización del medicamento según las indicaciones recogidas en su ficha técnica) o “recomendados condicionalmente” (su financiación sería adecuada en determinadas condiciones de utilización, que favorecen la consecución de una ratio coste-efectividad de la tecnología aceptable).

No coste-efectivo<sup>22</sup>: no se recomienda la financiación de la tecnología evaluada.

No concluyente: no se decantan ni a favor ni en contra de la financiación de la tecnología evaluada dado que existe controversia acerca de su eficiencia.

No evaluado: la tecnología no ha sido objeto de valoración por parte del NICE.

---

<sup>21</sup> Coste-efectivo o coste-efectividad aceptable hace referencia a los NPA con una ratio coste-efectividad favorable, es decir, aquéllos que presenten unos valores para este cociente por debajo del umbral considerado aceptable. Léase buena relación coste-efectividad.

<sup>22</sup> No Coste-efectivo o coste-efectividad inaceptable hace referencia a los NPA con una ratio coste-efectividad desfavorable, es decir, aquéllos que presenten unos valores para este cociente por encima del umbral considerado aceptable. Léase mala relación coste-efectividad.

Al igual que en variables anteriores, se recodificaron las tres primeras categorías en una variable dicotómica relacionada con el coste-efectividad:

Coste-efectividad aceptable se corresponde con la categoría “coste-efectivo”

Coste-efectividad no claramente aceptable engloba las categorías “no coste-efectivo” y “no concluyente”.

- Valoración por ***Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*** (PBAC). Organismo independiente creado en Australia en el año 1954 con el fin de asesorar al Ministerio de Sanidad, con criterios de coste-efectividad, sobre qué tratamientos deberían ser financiados y en qué condiciones. En el año 1993 se creó el *Economics Sub-Committee* con el fin de asesorar al PBAC en términos de evaluación económica. Una decisión negativa por parte de PBAC no significa una resolución final ya que, en ese caso, el laboratorio puede cursar una nueva solicitud o pedir una revisión independiente de dicha decisión. De este modo, se establecieron inicialmente cinco categorías derivadas de las conclusiones de los informes de PBAC sobre los medicamentos estudiados: incluido; incluido con restricciones; diferido (pendiente de resolución definitiva pero no incluido por el momento); no incluido (rechazado) y no evaluado.

Con objeto de facilitar el análisis estadístico, se generó una nueva variable dicotómica, definiendo dos categorías resultado de agrupar las cuatro primeras en:

Coste-efectividad aceptable: comprende los categorizados como “incluido” e “incluido con restricciones”.

Coste-efectividad no claramente aceptable: comprende el resto, a excepción de los “no evaluados”.

- Valoraciones en la **literatura**. Para obtener una valoración resultante del análisis combinado de los artículos relacionados con la evaluación económica de los medicamentos estudiados, se consultaron las dos bases de datos que se mencionan a continuación:

**Base de datos de Evaluaciones Económicas del *Centre for Reviews and Dissemination* (NHS EED CRD)**. Presenta, en la mayor parte de los casos, resúmenes estructurados de los métodos, resultados y conclusiones de las evaluaciones económicas recogidas, además de una evaluación crítica de la fiabilidad metodológica del estudio correspondiente y sus conclusiones. En ocasiones, dada la velocidad con la que se incorporan nuevas entradas a la base de datos, no existe aún un resumen crítico, limitándose a proporcionar la referencia bibliográfica del título, autores, palabras clave y otros datos de identificación.

La búsqueda se llevó a cabo introduciendo como texto libre la DCI, en lengua inglesa y restringiendo los resultados a los recogidos en la base de datos de Evaluaciones Económicas (NHS EED CRD). No se establecieron límites en cuanto a fecha de publicación, pero sí en lo relativo al idioma, considerando sólo las referencias a textos en lengua inglesa o castellana

Tras la revisión inicial de todos los resúmenes, se excluyeron aquéllos en los que la evaluación económica no implicara directamente a alguno de los medicamentos incluidos en este estudio. Fueron también excluidas, por encontrarse ya recogidas en otra variable de este estudio, las referencias a las evaluaciones elaboradas por NICE. Se elaboró una tabla para organizar la información referida a las características metodológicas de los resúmenes o referencias encontrados en NHS EED CRD, así como a las conclusiones de los mismos.

Esta variable se denominó “Valoración de coste-efectividad por NHS EED CRD”. Se establecieron cuatro categorías en cuanto a la valoración coste-efectividad de cada medicamento en la indicación evaluada:

Coste-efectivo: la evaluación económica concluye que el nuevo medicamento supone una alternativa coste-efectiva frente al comparador elegido y en la indicación evaluada.

No coste-efectivo: la evaluación económica concluye que el nuevo medicamento no supone una alternativa coste-efectiva frente al comparador elegido y en la indicación evaluada.

No concluyente: la evaluación económica no puede concluir que el nuevo medicamento sea o no coste-efectivo con los datos de los que dispone.

No evaluado: no existe ninguna referencia recogida en CRD para el medicamento estudiado. En caso de disponer de referencia, aunque no resumen por parte de NHS EED CRD, se procedió a realizar una

búsqueda introduciendo palabras clave y autor en la base de datos PubMed para poder acceder a la información necesaria. En caso de obtener dicha información, sería clasificado en cualquiera de los otros tres apartados según los resultados respecto a la ratio coste-efectividad. En caso contrario, permanecería en la categoría “no evaluado”.

**PubMed.** Se trata de un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citas y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Vinculado a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, MEDLINE tiene recogidas referencias de alrededor de 4.800 revistas publicadas en Estados Unidos y en más de 70 países de todo el mundo desde 1966 hasta la actualidad.

En primer lugar, se introdujo la DCI del principio activo en inglés, empleando la referencia del mismo encontrada en la base de datos de metatesauros (Mesh). Este primer término se enlazó mediante el operador booleano “AND” con la expresión “economic evaluation” introducida como término de búsqueda libre (Ejemplo: "azacitidine"[Mesh] AND "economic evaluation"[All Fields]). En caso de que esta primera búsqueda no obtuviera ningún resultado, se repitió la consulta introduciendo la DCI en inglés del principio activo como término libre, en lugar de su referencia en Mesh (Ejemplo: "azacitidine"[All fields] AND "economic evaluation"[All Fields]). Se establecieron como límites para la búsqueda: estudios realizados en seres humanos y que estuvieran redactados en lengua inglesa o castellana.

En segundo lugar, se introdujo la DCI del principio activo en inglés, empleando la referencia Mesh, combinado mediante el operador “AND” con la referencia Mesh para análisis de costes “costs and cost analysis” y además con la referencia Mesh para protocolos de quimioterapia “antineoplastic combined chemotherapy protocols” (Ejemplo: "Alemtuzumab"[Supplementary Concept] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] AND "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]).

En tercer lugar, se introdujo la DCI del principio activo en inglés, empleando la referencia Mesh, combinado mediante el operador “AND” con la referencia Mesh para evaluación de tecnologías biomédicas "Technology Assessment, Biomedical" (Ejemplo: "Bevacizumab"[Supplementary Concept] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] AND "Technology Assessment, Biomedical").

Por último, se introdujo la DCI del principio activo en inglés, empleando la referencia Mesh, combinado mediante el operador “AND” con la referencia Mesh para la evaluación en términos económicos de aspectos relacionados con la salud "Health Care Quality, Access, and Evaluation/economics" (Ejemplo: "Bortezomib"[Supplementary Concept] AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh] AND "Health Care Quality, Access, and Evaluation/economics").

En cada una de las cuatro búsquedas se repitió el procedimiento seguido en la primera, sustituyendo la DCI del principio activo como metatesauro por la misma denominación como término libre, en caso

de no haber obtenido resultados. Los límites establecidos en la primera estrategia se mantuvieron en las tres posteriores.

Fueron excluidos del análisis todas las referencias que se encontraran ya recogidas en CRD y que, por tanto, ya habían sido consideradas en el estudio, así como las referentes a evaluaciones económicas realizadas por alguno de los organismos ya considerados en otras variables de este estudio (NICE o PBAC).

Esta variable se denominó “Valoración coste-efectividad por PubMed”. Se establecieron cuatro categorías en cuanto a la valoración coste-efectividad de cada medicamento en la indicación evaluada:

Coste-efectivo: la evaluación económica concluye que el nuevo medicamento supone una alternativa coste-efectiva frente al comparador elegido y en la indicación evaluada.

No coste-efectivo: la evaluación económica concluye que el nuevo medicamento no supone una alternativa coste-efectiva frente al comparador elegido y en la indicación evaluada.

No concluyente: la evaluación económica no puede concluir que el nuevo medicamento sea o no coste-efectivo con los datos de los que dispone.

No evaluado: no se encontraron estudios de evaluación económica en la base de datos que respondieran a los criterios de búsqueda establecidos.

Para el cálculo de una variable combinada “Valoración coste-efectividad en la literatura” se consideraron las evaluaciones económicas que evaluaran al medicamento objeto de estudio, en comparación con otras alternativas, en la primera indicación autorizada por la EMA (en caso de varias indicaciones aprobadas a la vez, véase el Anexo IV). Se consideraron los resultados obtenidos en NHS EED CRD y PubMed, aplicándose la regla de decisión recogida en la Tabla 5.

Tabla 5

Regla de decisión para la construcción de la variable “valoración coste-efectividad en la literatura<sup>a)</sup>”

|                                                           |                   |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|
| NO EVALUADO + <u>COSTE-EFECTIVO</u> .....                 | COSTE-EFECTIVO    |
| NO EVALUADO + <u>NO COSTE-EFECTIVO</u> .....              | NO COSTE-EFECTIVO |
| NO EVALUADO + <u>NO CONCLUYENTE</u> .....                 | NO CONCLUYENTE    |
| <u>COSTE-EFECTIVO</u> + <u>COSTE-EFECTIVO</u> .....       | COSTE-EFECTIVO    |
| <u>NO COSTE-EFECTIVO</u> + <u>NO COSTE-EFECTIVO</u> ..... | NO COSTE-EFECTIVO |
| NO CONCLUYENTE + <u>COSTE-EFECTIVO</u> .....              | COSTE-EFECTIVO    |
| NO CONCLUYENTE + <u>NO COSTE-EFECTIVO</u> .....           | NO COSTE-EFECTIVO |
| COSTE-EFECTIVO + <u>NO COSTE-EFECTIVO</u> .....           | NO CONCLUYENTE    |

a: Se toma como referencia la información contenida en la base de datos de evaluaciones económicas NHS EED CRD y en Pub Med

Fuente: Elaboración propia

Al igual que en variables anteriores, se recodificaron las tres primeras categorías, en una variable dicotómica, de la siguiente manera:

Coste-efectividad aceptable: se corresponde con la categoría “coste-efectivo”.

Coste-efectividad no claramente aceptable: comprende las categorías “no coste-efectivo” y “no concluyente”.

Para la construcción de la **variable final de coste-efectividad “valoración global sintética del coste-efectividad”**, se recurrió a un algoritmo de decisión (véase el Gráfico 3), similar al expuesto en el apartado sobre la efectividad.

Se aplicó el resultado de la evaluación sobre coste-efectividad realizada por NICE. En caso de que no existiera, o ésta no fuera concluyente, se recurrió como segundo criterio al resultado global extraído a partir de la revisión bibliográfica de evaluaciones publicadas en la literatura científica. Finalmente, el criterio de financiación adoptado por PBAC no fue tenido en cuenta en este algoritmo ya que no se disponía de evaluaciones por este organismo para seis de los diecinueve NPA estudiados (casi un tercio de la muestra). En esos casos, la inexistencia de evaluación introduciría un elemento de confusión al no poder ser interpretada esta circunstancia como vinculada a una valoración del coste-efectividad positiva o negativa. Los resultados de las valoraciones de PBAC coincidieron con los alcanzados por NICE a excepción de Bevacizumab y Pemetrexed, considerados no positivos por NICE y aceptados con restricciones por PBAC y Trastuzumab, aceptado por NICE y rechazado por PBAC [si bien un año más tarde, y motivado por la presión de los medios, éste fue financiado dentro de un programa especial al margen del *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) (MacKenzie et al., 2008)].

Gráfico 3

Algoritmo de decisión para establecer el coste-efectividad de un nuevo principio activo



\* Según resultados obtenidos en NHS EED CRD y PubMed: véase la Tabla 5

Fuente: Elaboración propia

Posteriormente, los resultados fueron codificados en la variable “valoración global sintética del coste-efectividad (recalculada como dicotómica)”. Para ello, se consideró que los resultados positivos se correspondían con “valoración global de coste-efectividad claramente positiva”; los resultados no concluyentes o no positivos se correspondían con “valoración global de coste-efectividad no claramente positiva” y los no evaluados serían tratados como valores perdidos.

Como resumen, en las Tablas 6 y 7 se recuerdan, por orden de importancia, las fuentes de datos analizadas para la categorización de la efectividad y coste-efectividad de los NPA, respectivamente, resaltando con \* las que finalmente participaron en el resultado final.

Tabla 6

VARIABLES ANALIZADAS Y EMPLEADAS (\*) EN LA CONSTRUCCIÓN DE LA VARIABLE “EFECTIVIDAD GLOBAL”

|                                                                                 |                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Valoración por National Institute for Health and Clinical Excellence *          | <b>Valoración global sintética de la efectividad</b> |
| Valoración por Revista Prescrire International *                                |                                                      |
| Valoración de innovación por Panorama Actual del Medicamento*                   |                                                      |
| Valoración y registro por Food and Drug Administration                          |                                                      |
| Valoración por Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud |                                                      |
| Valoración publicaciones: Database of Abstracts of Reviews of Effects           |                                                      |

Fuente: Elaboración propia

Tabla 7

VARIABLES ANALIZADAS Y EMPLEADAS (\*) EN LA CONSTRUCCIÓN DE LA VARIABLE “COSTE-EFECTIVIDAD GLOBAL”

|                                                                        |                                                          |                        |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------|
| Valoración por National Institute for Health and Clinical Excellence * | <b>Valoración global sintética del coste-efectividad</b> |                        |
| Valoración en la literatura *                                          |                                                          | Revisiones NHS EED CRD |
|                                                                        |                                                          | Artículos PubMed       |
| Valoración por PBAC                                                    |                                                          |                        |

NHS EED CRD: National Health System Economic Evaluation Database. Centre for Reviews and Dissemination

Fuente: Elaboración propia

- **Contratos de riesgo compartido:** variable cuantitativa, expresada en escala de 0 a 4.

Número de países, dentro de un grupo seleccionado (Australia, Canadá, Italia y Reino Unido) en los que existen CRC ligados a resultados en relación con el principio activo.

Se define como CRC cualquier un acuerdo establecido entre el financiador (sea público o privado) y la industria de modo que esta última se compromete a compensar, de algún modo, en caso de que no se alcancen unos objetivos pactados entre ambos previamente. Estos objetivos pueden enunciarse en términos de volumen, utilización u obtención de resultados vinculados a la utilización de medicamentos. Tradicionalmente los CRC se relacionaban con descuentos sobre volumen de compras, sin embargo, en este caso, los que se contemplan son los vinculados a la consecución de unos objetivos, en cuanto a resultados en salud, previamente pactados (Segú, 2009). Esto, llevado a su extremo, podría expresarse como acuerdos “no cura, no se paga”.

El desarrollo de los CRC se relaciona con una serie de razones que, en el caso de los medicamentos antineoplásicos se hacen especialmente presentes: en primer lugar, la dificultad en la medida de los resultados. Si bien es cierto que el patrón de oro sería el incremento en la supervivencia global de los pacientes, éste no siempre es evaluado en los ensayos clínicos de registro. Esta falta de disponibilidad de información homogénea y comparable entre alternativas terapéuticas contribuye a incrementar la incertidumbre asociada a los resultados. En segundo lugar, se trata de medicamentos que se incorporan al mercado con precios muy elevados, comportando un elevado coste de oportunidad. Y, en tercer lugar, la severidad del problema de salud (con elevada carga de morbi-mortalidad) no favorece dilatar la decisión de la financiación hasta que la incertidumbre que rodea tanto a resultados como a costes sea disipada. Este tipo de acuerdos permite conjugar el acceso al fármaco en los grupos de pacientes en los que se maximiza la eficacia del mismo al tiempo que limitan las posibilidades de disparar los costes sin conseguir resultados en salud (Puyg-Junoy y Meneu, 2005).

### 3.3.5. Variables relacionadas con factores socioeconómicos

---

- **Población de la CA:** variable cuantitativa, expresada en habitantes.

Número de habitantes de la CA, calculado como el valor medio de los resultados de los Censos de Población de 2001 y 2011, elaborados por el INE.

El censo de población tiene carácter meramente estadístico y su objetivo es proporcionar información sobre el tamaño y la distribución de la población en función de determinadas características demográficas y sociales. Se realiza cada 10 años (desde 1981 en los años acabados en 1). En este caso, los momentos censales se aproximan a los extremos del período de estudio (2000 – 2010). Esta información está disponible para su consulta en la página web del INE, <http://www.ine.es>.

- **Producto Interior Bruto *per cápita* (PIBpc) de la CA:** variable cuantitativa, expresada en miles de euros por persona.

Calculado como el valor medio del PIBpc de los años 2000 y 2010, publicados por el Instituto Nacional de Estadística para cada CA.

El PIBpc se obtiene a partir del cociente entre “el agregado contable que recoge la actividad económica de un territorio” y “la población del territorio en ese momento (concretamente, a fecha 1 de julio del año que se esté analizando)”. Esta información está disponible para su consulta en la página web del INE, <http://www.ine.es>.

Se decidió calcular el valor medio entre los extremos del período para simplificar el manejo de la variable y obtener un valor representativo de los 10 años de estudio.

- **Crisis:** variable cualitativa, dicotómica.

Momento en el que un NPA obtuvo su autorización de registro por la AEMPS, respecto del año 2008: antes de 2008 (hasta el 31 de diciembre de 2007) / después de 2008 (a partir del 1 de enero de 2008).

Se designó el año 2008 como el del inicio o agravamiento de la crisis económica en España. Si bien parece que el detonante de la crisis, financiera primero y de carácter más amplio después, fueron las hipotecas *subprime* estadounidenses en verano de 2007, no es hasta 2008 cuando dicho concepto comienza a ser contemplado por los poderes políticos y se materializa en una caída continuada del PIB. Según un informe del Banco de España “el PIB empezó a descender en España en el tercer trimestre de 2008 y siguió disminuyendo durante el resto de 2008 y todo el año 2009, completando seis trimestres consecutivos de caídas, que, en términos acumulados, supusieron un descenso del nivel de producción de en torno a 5 puntos porcentuales” (Ortega y Peñalosa, 2012). A pesar de que establecer un día “D” como punto de inflexión no se corresponde con la realidad de un proceso tan complejo y controvertido, esta simplificación se consideró metodológicamente necesaria.

### 3.4. Elaboración y envío de los cuestionarios

La recogida de datos provenientes de los hospitales se realizó mediante la elaboración de un cuestionario expresamente diseñado para el estudio. Se elaboró una tabla en formato Excel, situando como filas cada uno de los principios activos a estudiar y en columnas las variables relacionadas con los mismos.

En él se solicitaban datos relativos a las características del hospital, la inclusión de cada medicamento en la GFT del hospital (incluido o no, fecha y condiciones para su inclusión, si las hubiera), adquisición (adquirido o no, fecha) y participación en ensayos clínicos en el centro con cada uno de los medicamentos estudiados. En el mismo documento se incluyeron notas explicativas sobre el formato de entrada y el tipo de datos esperados en cada celda.

La elección de este método se debió a que, por un lado constituía una herramienta de manejo rápido y sencillo, compatible con la gran mayoría de equipos informáticos. Y, por otro, por la agilidad que suponía que, una vez cumplimentado el cuestionario, éste podía ser enviado y recibido instantáneamente para el análisis de los datos.

El cuestionario fue remitido vía correo electrónico a los Jefes de Servicio de Farmacia de cada uno de los hospitales seleccionados, acompañado de un correo electrónico de presentación en el que se explicaba el objetivo del estudio y se solicitaba su colaboración en la cumplimentación del mismo.

Se estableció un compromiso de confidencialidad con todos los centros participantes. De este modo, inicialmente, se acordó que los datos no se presentarían de forma individualizada sino agregados según la CA a la que pertenecieran, o bien agrupados en función de las características del centro (tipo de

hospital, número de camas o dependencia funcional). Posteriormente, ampliando el compromiso inicial, se decidió representar las CCAA por códigos (CA + número del 1 al 17 asignado aleatoriamente) con el fin de evitar la identificación de hospitales en CCAA en las que sólo hubiera participado un único centro, el de referencia en dicha CA<sup>23</sup>.

Transcurrido un mes desde el envío del primer correo, se remitió un nuevo mensaje recordatorio a los hospitales de los que no se hubiera obtenido respuesta, ni negativa ni afirmativa, solicitando la confirmación de su participación o no dentro del estudio. En caso de no contestación en el mes siguiente al segundo envío, se remitió un tercer mensaje de contenido similar al anterior.

La recepción de cuestionarios cumplimentados abarcó el periodo comprendido entre los meses de febrero y julio de 2012. En caso de dudas en lo referente a la interpretación de los datos enviados, éstas fueron consultadas a través de correo electrónico con el facultativo encargado de cumplimentar el cuestionario en cada caso (cuyos datos de contacto se solicitaban en el mismo formulario). En todos los casos, y siempre que se recibía la respuesta de un hospital, se reenviaba un correo de confirmación a la persona que hubiera proporcionado la información, agradeciéndole su participación en el estudio.

---

<sup>23</sup> Cada hospital tuvo la posibilidad de conocer el código asignado a su CA, permitiendo así identificar exclusivamente los resultados propios y su posición respecto del resto de CCAA (codificadas).

### 3.5. Análisis de datos

Para la explotación estadística de los datos obtenidos se planteó un análisis secuencial que constaba de los siguientes pasos:

- 1.- Estadística descriptiva.
- 2.- Análisis de asociación bivariante.
- 3.- Análisis de relaciones causales.
  - 3.1.- Regresión logística binomial (*logit*).
  - 3.2.- Análisis de datos de panel.
  - 3.3.- Análisis de supervivencia.

Se recurrió a los programas informáticos *SPSS Statistics® 19.0*, *Excel®* y *Gretl®* para la recogida, clasificación, análisis de datos y diseño de gráficos de resultados.

#### 3.5.1. Estadística descriptiva

---

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante tablas de frecuencias y porcentajes en el caso de las variables cualitativas, y parámetros de centralización y dispersión para variables cuantitativas. En algunos casos, se recurrió a representaciones gráficas mediante diagramas de barras o sectores para facilitar la interpretación de los resultados.

#### 3.5.2. Análisis de asociación bivariante

---

Tras una primera aproximación a los datos y conociendo la distribución de los resultados entre diferentes grupos dentro de la muestra, se procedió a explorar

potenciales asociaciones entre variables tomadas de dos en dos, es decir, de forma bivariante.

La prueba de Chi-cuadrado de Pearson se empleó para comprobar la potencial asociación entre dos variables cuando ambas eran cualitativas. En los casos en que, debido al reducido tamaño muestral, más del 20% de las frecuencias esperadas fueran menores de 5, se recurrió a la corrección de Yates para continuidad para eliminar el posible sesgo atribuible a la falta de datos. Adicionalmente, se realizó el test exacto de Fisher, que permite analizar la asociación entre dos variables cualitativas cuando no se cumplen las condiciones necesarias para la aplicación de la prueba Chi-cuadrado, es decir cuando más del 20% de las celdas presentan frecuencias esperadas menores de 5.

Para evaluar el grado de asociación o independencia entre una variable cualitativa (en nuestro caso la que codifica la inclusión o no en la GFT) y una variable cuantitativa, el procedimiento empleado es la comparación de los valores obtenidos para las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos establecidos por la categórica. Previamente a la aplicación de las pruebas de contraste se determinó si se cumplía o no el criterio de normalidad en cada uno de los grupos, con objeto de orientar la elección del tipo de prueba. En caso de distribución normal se aplicarían pruebas paramétricas como el *test T de Student*, y en caso de desviación de la normalidad, se recurriría a pruebas no paramétricas como la *prueba U de Mann-Whitney* (Hernández Mejía, 2006).

### 3.5.3. Análisis de relaciones causales

---

Una vez finalizados los análisis básicos, se procedió a la estimación de las relaciones de causalidad entre la variable dependiente “Inclusión en la GFT” y el resto de variables potencialmente relacionadas.

#### 3.5.3.1. Modelo logit

Con la construcción de este modelo se pretendía resolver uno de los objetivos del estudio: “verificar la existencia e identificar, en su caso, predictores relevantes de las diferencias en la accesibilidad a las innovaciones en medicamentos oncológicos en nuestro país”. O, enunciado en forma de pregunta: ¿cuáles son las características que intervienen en la probabilidad de que una innovación oncológica sea incluida en la GFT de un hospital en España?

Para ello se recurrió a la construcción de un modelo de regresión logística binomial (logit). El ajuste de la función logit permite determinar cómo incide cada uno de los factores contemplados (variables independientes) en la probabilidad de que un principio activo sea o no incluido en la GFT de un hospital (variable dependiente). Dicha variable, dicotómica, se definió de la siguiente manera:

**“Incluido en la GFT” = 1.** Refleja una difusión del principio activo, al ser incluido en la GFT del hospital y estar, por tanto, disponible para su utilización.

**“No Incluido en la GFT” = 0.** Refleja una falta de difusión del principio activo, al no estar incluido en la GFT del hospital y no estar, por tanto, automáticamente disponible para su utilización.

En primer lugar, se analizaron como variables independientes las enumeradas en las cinco hipótesis iniciales a contrastar, relacionadas con el grado y la velocidad de difusión de los NPA en el territorio español:

“A mayor **valor terapéutico de la innovación oncológica**, mayor difusión y menores desfases temporales en la accesibilidad a dicha innovación”. Es decir, cabría esperar que la designación de un principio activo como de “efectividad aceptable” favoreciese la inclusión en la GFT del mismo en un margen corto de tiempo.

“A mayor **ratio coste-efectividad de la innovación oncológica** (según estudios de evaluación económica), menor difusión y mayores desfases temporales en la accesibilidad a dicha innovación”. Esto es, cabría esperar que una ratio coste-efectividad no favorable para un principio activo dificultase la inclusión del mismo en las GFT y, si ésta se produjera, lo hiciese de forma más tardía.

“A mayor **número de CRC existentes en otros países**, mayor difusión y menores desfases temporales en la velocidad de acceso a la misma”. Es decir, cabría esperar que cuanto mayor es la presencia de CRC con el NPA evaluado en los países seleccionados como referencia, se favoreciese la inclusión del mismo en las GFT de forma más rápida.

“La **presencia de una AETS autonómica** está relacionada con una menor difusión y menor velocidad en la accesibilidad a las innovaciones oncológicas en esa CA”. Cabría esperar que la presencia de AETS autonómica actuase como un filtro adicional, o como “barrera” para el acceso según Jönsson et al. (2007); de este modo, no favorecería (mediante la potencial emisión de informes evaluadores negativos) y ralentizaría (por

la carga administrativa inherente a los procedimientos de evaluación) la difusión de las innovaciones oncológicas en los hospitales de dicha CA.

“La **participación del centro hospitalario en un ensayo clínico con un nuevo principio activo en oncología** está relacionada con mayor difusión y mayor velocidad relativa en la accesibilidad a dicho medicamento en ese hospital”. Es decir, cabría esperar que la participación en ensayos clínicos con la molécula favoreciese y acelerase la inclusión de la misma en la GFT del centro hospitalario debido al mayor conocimiento en el manejo del medicamento, adquirido durante el periodo de ensayo, así como una mayor presión de prescripción por los facultativos.

Con objeto de mejorar el ajuste y la capacidad predictiva de esta propuesta inicial, se consideró la existencia de otros factores no contemplados previamente que pudieran incidir en el grado de inclusión de un NPA en la GFT de un hospital. De este modo, aplicando el principio de parsimonia, se fueron introduciendo y eliminando aquellas variables cuantitativas explicativas para las cuales se hubieran observado relaciones estadísticamente significativas en los resultados de la prueba de la *U de Mann-Whitney*: el momento de asunción de competencias autonómicas en sanidad; el PIBpc de la CA; la población de la CA; el número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del NPA y el tiempo transcurrido desde su autorización de registro por la AEMPS hasta su primera adquisición por el centro hospitalario. De esta primera etapa de análisis derivaron las propuestas de modelo Tipo 1 (véase el Gráfico 4).

En una segunda etapa, se planteó la influencia adicional que sobre la difusión de un NPA podrían tener dos factores representados mediante variables cualitativas. Por un lado, la condición de “medicamento huérfano”, especialmente teniendo en

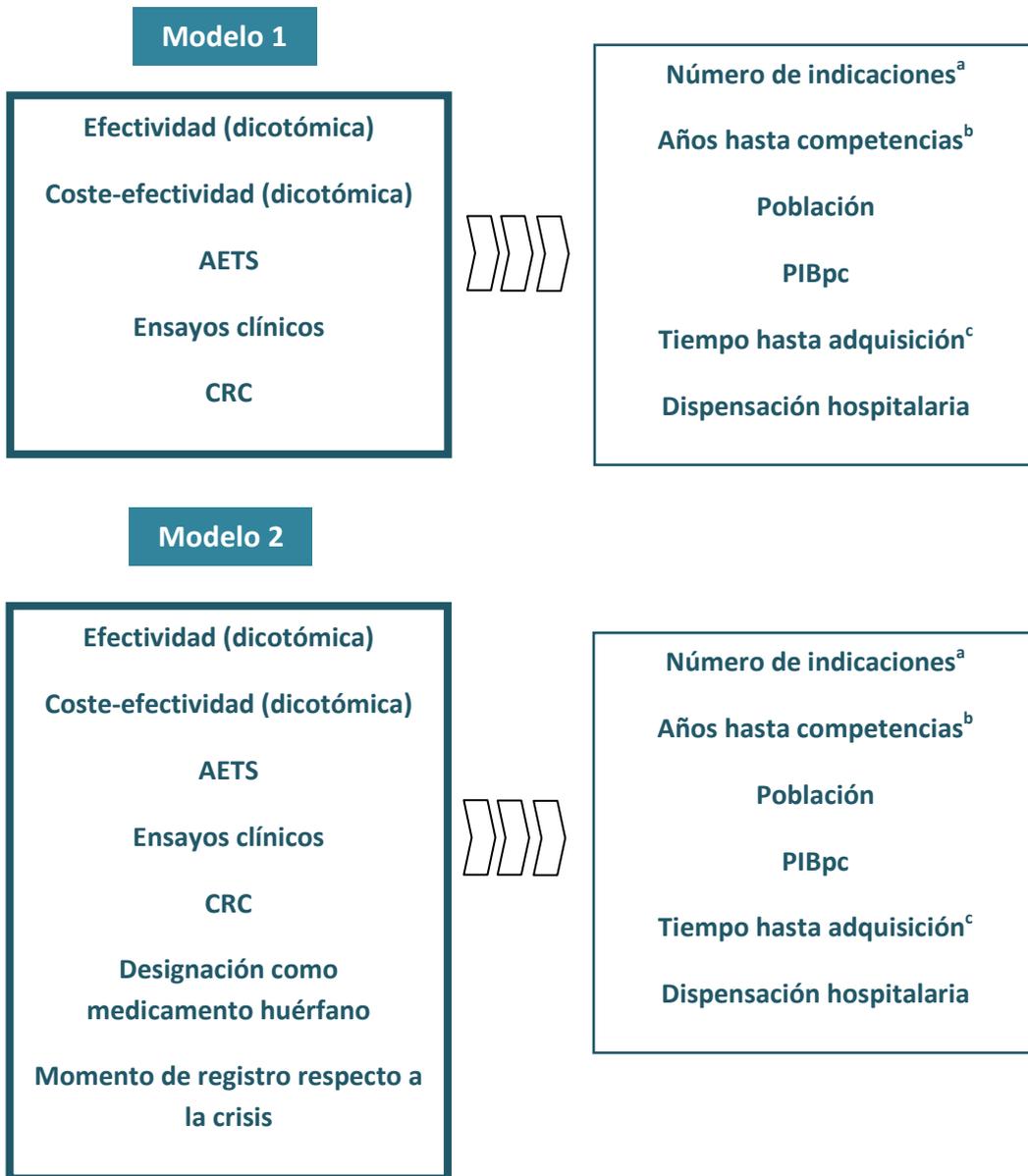
cuenta las características de baja prevalencia de la patología y elevado coste del medicamento inherentes a esta designación. Y, por otro lado, el momento en el que un NPA hubiera obtenido su autorización de registro por la AEMPS, relacionándolo mediante una variable antes/después con el año 2008 como punto de corte. De forma análoga a como se había procedido con las variables cuantitativas, aplicando el principio de parsimonia, se generaron las propuestas de modelo Tipo 2 (véase el Gráfico 4).

Las sucesivas combinaciones de las variables anteriormente enumeradas dieron como resultado múltiples posibilidades de modelos. En el apartado correspondiente a los resultados se presentan los relativos a los modelos considerados más relevantes tanto por su capacidad predictiva y bondad de ajuste, como por la coherencia que demuestran con la realidad observada. Además las variables que se incorporan a los modelos encajan con los factores predictivos de difusión de un NPA planteados *a priori* en los capítulos iniciales, donde se presenta el marco conceptual.

Se dispuso de información suficiente en la totalidad de registros para todas las variables exploradas, excepto para la relacionada con el tiempo de adquisición, con 143 casos perdidos. Por ello, las estimaciones del modelo se calcularon sobre 655 casos en los modelos que contemplaran la variable temporal y la totalidad de la muestra (n=798) en el resto.

Gráfico 4

Esquema de construcción de modelos logit según el principio de parsimonia



a: Número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento.

b: Años transcurridos, desde 1981, hasta la asunción de competencias en materia de gestión sanitaria por la Comunidad Autónoma.

c: Tiempo transcurrido desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la adquisición del principio activo por el hospital.

NOTA: Todas las variables en la parte izquierda se combinaron con una o más variables de la parte derecha en cada tipo de modelo.

Fuente: Elaboración propia

La ecuación construida pretende predecir la probabilidad de que un determinado principio activo antineoplásico sea incluido en la GFT de un hospital en función de los valores que tomen las variables que entren a formar parte del modelo. En todos los modelos, el signo del coeficiente B orienta acerca de la influencia de la variable contemplada sobre el resultado final. En caso de signo negativo, su presencia contribuirá a disminuir la probabilidad de que tenga lugar el evento, en este caso la inclusión en la GFT. En caso de signo positivo, la presencia de dicha variable favorecerá la inclusión en la GFT del medicamento en cuestión.

El fundamento teórico de los modelos de regresión se extrajo de los textos de González López-Valcárcel (1991), Gujarati (2001) y Cea D'Ancona (2004). Las tesis doctorales de Cabiedes (1992) y Hutter (2012) se utilizaron como referencias en el enfoque de la aplicación del modelo. Para la construcción de los modelos se recurrió a la aplicación informática SPSS Statistics 19.0®.

Para la estimación de la regresión logística se recurrió al método por pasos hacia delante. Se empleó el criterio de razón de la verosimilitud, que consiste en alcanzar la mayor reducción posible en  $-2LL$  (menos dos veces el logaritmo neperiano de la verosimilitud). Se trata de un método automático en el que las variables son incorporadas al modelo una a una, en función de la conjunción de varios aspectos: la correlación con la variable dependiente (la primera variable incorporada al modelo es la que presenta una correlación más elevada con la variable dependiente); la significatividad de la relación variable dependiente-independiente y el test de razón de verosimilitud, que mide la significatividad de las variables no introducidas en el modelo. Se compara la verosimilitud del modelo sin una variable frente a la verosimilitud del modelo completo. Cuando la incorporación de una variable al modelo no resulta en una mejora significativa del ajuste del mismo

(cuando el cambio habido en la diferencia de verosimilitud no es significativo), se detiene la incorporación progresiva de variables.

La ecuación que representa la función de probabilidad se expresa como:

$$P_i = P(Y = 1) = \frac{e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n}}$$

Donde Y es la variable “Inclusión en la GFT” que, como se definió anteriormente, adopta el valor “1” cuando haya tenido lugar la inclusión y “0” cuando el principio activo no esté incluido. Las variables independientes (explicativas) se designan como  $[X_1, X_2, \dots, X_n]$ , con sus correspondientes coeficientes de regresión logística  $[\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_n]$ , cuyo signo informa sobre incrementos (signo positivo) o disminuciones (signo negativo) en la probabilidad de ocurrencia de la variable Y ante un cambio de unidad en la variable independiente, permaneciendo las demás constantes. El coeficiente  $\alpha$ , también representado como  $\beta_0$ , expresa el valor de Y cuando las variables independientes son cero, aunque lo habitual es que su valor no sea interpretable.

Si se realiza la transformación logarítmica de la expresión  $[P_i / (1 - P_i)]$  se obtiene logit Y, con ello, muchas propiedades de la regresión lineal. De esta forma, el resultado obtenido puede variar desde  $-\infty$  hasta  $+\infty$  según la probabilidad de que se produzca la inclusión en la GFT sea del 0% o del 100% respectivamente. El modelo así expresado lleva a los modelos logit:

$$\text{logit}(Y) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$$

De este modo, una vez construido el modelo, seleccionadas las variables a incluir y determinados sus coeficientes de regresión, sustituyendo el valor de cada una de

las variables según proceda<sup>24</sup>, se obtendrá un valor logit. Este valor no debe interpretarse directamente como probabilidad ya que, se está calculando un valor dado por una ecuación de regresión logística lineal. Para conocer la probabilidad de  $Y=1$ , debe aplicarse la siguiente expresión:

$$\text{Probabilidad (Y = 1)} = \frac{e^{\text{logit}}}{1 + e^{\text{logit}}}$$

Se comprobó la adecuación del modelo para la predicción de la probabilidad, evaluando los estadísticos de medición de ajuste y de medición de eficacia predictiva (desarrollado en el apartado de Resultados).

### 3.5.3.2. Análisis de datos de panel

Tras una aproximación a los factores relacionados con la difusión a través de un nivel de análisis individual, es decir, empleando la totalidad de registros como “*pooled data*” (n=798), se consideró interesante estudiar el papel de dichos factores desde una perspectiva “anidada”, con diferentes niveles de agregación, como el centro hospitalario o la CA. Para ello se emplearon modelos relacionados con los datos de panel.

La econometría clásica disponía de procedimientos de análisis de las series temporales o para datos transversales. La aparición de los modelos para datos de panel, con la doble dimensionalidad resultante de la combinación de los datos procedentes de la dimensión temporal y la espacial, hizo posible dar respuesta a cuestiones imposibles de identificar en datos puros temporales o transversales (Cobacho y Bosch, 2005).

---

<sup>24</sup> En el caso de variables dicotómicas el valor vendrá indicado por que se cumpla ( $X=1$ ) o no se cumpla ( $X=0$ ) la situación reflejada por dicha variable. En el caso de variables cuantitativas, éstas se expresarán en las unidades en las que se hayan definido.

Los modelos multinivel permiten mantener la doble perspectiva anteriormente expuesta pero, en este caso, no se trata de un grupo de individuos para los que se recogen un conjunto de observaciones en un periodo de tiempo, sino que se establecen niveles jerárquicos o de agrupación de individuos que están interrelacionados e interaccionan entre sí. Este tipo de modelos es especialmente atractivo en los Servicios de Salud, ya que los datos en esta población suelen presentarse de forma jerárquica y anidada (González López-Valcárcel, 2004).

Estos modelos se clasifican en *dinámicos* o *estáticos* según incluyan o no en sus ecuaciones variables pertenecientes a diferentes períodos temporales (o diferentes niveles de agregación). A continuación se exponen brevemente las características de ambos tipos de modelos:

**Modelo de efectos fijos.** La ecuación que define este modelo es la siguiente:

$$Y_{ij} = \alpha + \alpha_i + \beta X_{ij} + u_{ij}$$

Donde  $\alpha$  expresa el valor común del modelo;  $\alpha_i$  es una constante diferenciada para cada principio activo, que representa el efecto individual de cada unidad de sección cruzada que permanece invariable en el tiempo<sup>25</sup> y que puede estar correlacionado con las variables explicativas;  $\beta$  es el vector de parámetros a estimar;  $X_{ij}$  es el vector de variables explicativas;  $u_{ij}$  es la perturbación remanente. Tanto en este modelo, de efectos fijos, como en el de efectos aleatorios, el subíndice  $i$  va referido a los principios activos ( $i=1, \dots, 19$ )<sup>26</sup> y el

---

<sup>25</sup> En nuestro caso, al tratarse de un modelo multinivel, la dimensión “tiempo” se sustituye por los hospitales o, en su caso, las CCAA.

<sup>26</sup> Con el objetivo de evitar la multicolinealidad perfecta, en el modelo de efectos fijos se suprime una de las constantes asociadas a los principios activos.

subíndice  $j$  se refiere a los hospitales ( $j=1, \dots, 42$ ), o bien, en ciertas aplicaciones, a CCAA ( $j=1, \dots, 15$ ).

**Modelo de efectos aleatorios:** En este modelo el valor de  $\alpha_i$  no es constante para cada principio activo, sino que sería una variable aleatoria inobservable, no correlacionada con las variables explicativas y con varianza no nula, que formaría parte del término  $e_{ij}$  junto con la perturbación remanente. En consecuencia, el error compuesto se especificaría en este modelo como  $e_{ij} = \alpha_i + u_{ij}$ .

$$Y_{ij} = \alpha + \beta X_{ij} + e_{ij}$$

Este modelo de efectos aleatorios suele aplicarse si las diferencias entre unidades muestrales no se deben sólo a cambios en la constante, el número de unidades muestrales es muy elevado o se estima que la heterogeneidad no observable es puramente aleatoria.

La “perturbación” o “error” aleatorio no es observable y recoge todo aquello del comportamiento de la variable endógena que no es recogido por las variables exógenas. La variable aleatoria debe cumplir una serie de requisitos en relación con la perturbación (Esteban y Regúlez, 2010):

- Esperanza nula (media nula) ya que el error aleatorio es tratado como la suma de muchos efectos individuales sobre la endógena, donde el signo de cada uno es desconocido, no existe ninguna razón para esperar cualquier valor distinto de cero.
- Varianza constante. Supone que al cumplirse el supuesto anterior, la varianza será constante para toda la muestra, es decir, se cumplirá el

supuesto de homocedasticidad. Si la variabilidad (o dispersión alrededor de la media) de las perturbaciones cambia hablamos de heterocedasticidad.

- Ausencia de autocorrelación serial entre perturbaciones correspondientes a diferentes grupos. Si no hay autocorrelación, los errores son completamente aleatorios e imprevisibles. En caso de existir autocorrelación existe inercia entre los errores, por lo que unos dependerían de otros.

Los registros disponibles se ordenaron para su análisis posterior en dos tipos de paneles con objeto de comprobar si las potenciales relaciones obtenidas en el análisis logit se mantenían al agregar los datos por hospitales o CCAA.

- Hospitales: panel con 798 registros. Estructura: 19 unidades de sección cruzada (NPA) con 42 hospitales como segunda dimensión considerada.
- CCAA: panel con 285 registros: 19 unidades de sección cruzada (NPA) con 15 CCAA como segunda dimensión considerada. En este caso los datos originales tuvieron que ser previamente procesados con objeto de obtener un único registro para cada NPA por CA. En el caso de varios hospitales por CA, se consideró que la inclusión en uno solo de los centros ya suponía un resultado positivo para toda la CA; si, dentro de una misma CA, existía más de un centro con el NPA incluido, se tomó como referencia aquél que hubiera sido el pionero (el de la inclusión más temprana).

Para la estimación de los modelos multinivel se empleó el paquete estadístico-econométrico Gretl®.

### 3.5.4. Análisis de supervivencia

---

Este tipo de análisis hace referencia al estudio del tiempo que transcurre desde la situación inicial (generalmente la entrada en un estudio) y la ocurrencia de un evento (en este caso, la inclusión en la GFT del hospital). La supervivencia<sup>27</sup> es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento.

Así pues, el análisis de la supervivencia es una técnica muy apropiada para analizar respuestas binarias en estudios longitudinales o de seguimiento que se caractericen por:

- Duración variable del seguimiento: los estudios de seguimiento tienen fechas muy bien definidas de inicio y de cierre, pero los sujetos se incorporan al estudio en momentos diferentes.
- Observaciones incompletas: en la fecha de cierre del estudio aún no se ha producido el evento terminal en ciertos sujetos (sujetos retirados “vivos”). Además, puede haber pérdidas (sujetos perdidos). Estas observaciones incompletas dan lugar a lo que se llama “datos censurados” y el análisis de supervivencia se caracteriza por incluir la información que aportan estos datos (Rebasa, 2005).

La fecha asignada para los datos censurados en el estudio fue 30 de junio de 2012, el momento en que se dio por concluido el período de recepción de formularios. La fecha de autorización de registro por la AEMPS fue considerada la

---

<sup>27</sup> El término supervivencia se debe a que, en las primeras aplicaciones de este método, se utilizaba como evento la muerte de un paciente.

fecha inicial para el cálculo de los tiempos en todos los casos. Para aquéllos medicamentos que hubieran sido obtenidos previamente a su registro en España, a través de cualesquiera procedimientos de acceso en situaciones especiales, se sustituyó la “fecha real” de adquisición o inclusión por la fecha de autorización de registro por la AEMPS. El tiempo de desfase en estos casos sería de cero días, en lugar de obtener un valor negativo, que no sería un valor aceptable para el análisis estadístico de supervivencia.

En este caso el modelo al que se ha recurrido es a la regresión de Cox, una extensión multivariable de los métodos de Kaplan Meier. El resultado del modelo es una ecuación que define el riesgo de ocurrencia de un evento en función del tiempo y de las variables pronóstico:

$$h(t) = h_0(t) * e^{b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n}$$

Donde la tasa de ocurrencia del evento (en este caso, la inclusión en la GFT) está definida por el producto de dos componentes:  $h_0(t)$ , que depende del tiempo y  $e^{bx}$ , que depende de las variables explicativas presentes en el modelo.

Se asume una relación constante entre la variable dependiente y las variables explicativas (lo que se denomina riesgos proporcionales), de modo que las funciones de riesgo para dos sujetos diferentes guardarán la misma proporcionalidad independientemente del momento del tiempo en el que nos encontremos.

Tomando logaritmos, transformamos la ecuación anterior en:

$$\ln \frac{h(t)}{h_0(t)} = b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_n X_n$$

Los coeficientes  $b$  fueron calculados por el método de máxima probabilidad, a través del programa informático SPSS Statistics 19.0. Su interpretación es análoga a la realizada para el modelo logit; los coeficientes con signo positivo contribuirán a la probabilidad de que suceda el evento y los coeficientes con signo negativo actuarán en sentido contrario (Walters, 2009).

---

# 4. RESULTADOS

---



## 4.1. Estadística descriptiva

### 4.1.1. Principios Activos

Siguiendo los criterios de inclusión expuestos en el apartado referido a material y método, inicialmente fueron considerados un total de 33 principios activos para su estudio (véase la Tabla 8).

Tabla 8

Principios activos incluidos en el estudio y en el análisis estadístico\*

|               |              |                  |
|---------------|--------------|------------------|
| ALEMTUZUMAB*  | EVEROLIMUS*  | NILOTINIB        |
| ANAGRELIDE    | EXEMESTANO   | PANITUMUMAB*     |
| AZACITIDINA*  | FULVESTRANT  | PAZOPANIB*       |
| BENDAMUSTINA* | GEFITINIB    | PEMETREXED*      |
| BEVACIZUMAB*  | IBRITUMOMAB* | SORAFENIB        |
| BORTEZOMIB*   | IMATINIB     | SUNITINIB        |
| CAPECITABINA  | LAPATINIB    | TEMSIROLIMUS*    |
| CETUXIMAB*    | LENALIDOMIDA | TRABECTEDINA*    |
| CLOFARABINA*  | MIFAMURTIDA* | TRASTUZUMAB*     |
| DASATINIB     | MITOTANO     | TRIOX. ARSENICO* |
| ERLOTINIB     | NELARABINA*  | VINFLUNINA*      |

Fuente: Elaboración propia

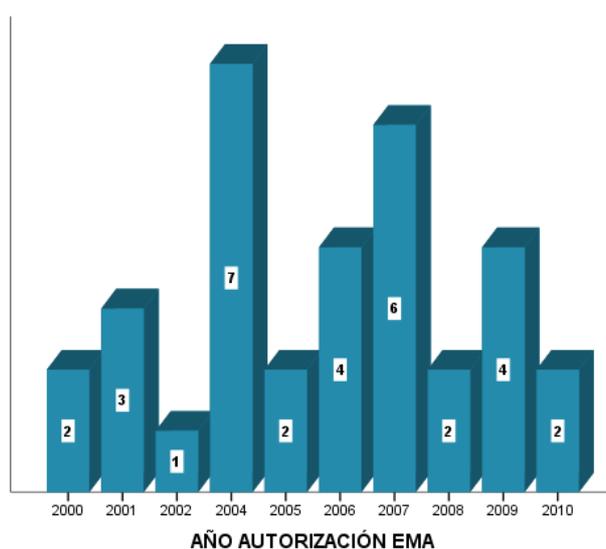
Posteriormente, por las razones indicadas previamente y expuestas de modo detallado en el Anexo II, se consideró que aquellos medicamentos cuya dispensación hubiera estado en algún momento desligada del ámbito de la farmacia hospitalaria debían ser considerados aparte.

Por tanto, los 33 NPA sólo se incluyeron en el análisis estadístico referido a las características inherentes a cada principio activo. Sin embargo, en el análisis de los resultados obtenidos para cada hospital y los contrastes de las hipótesis relativas a la difusión y al tiempo hasta el acceso a los NPA, sólo se consideraron los 19 NPA señalados con \* en la Tabla 8.

Tal y como se muestra en el Gráfico 5, en el grupo de medicamentos estudiados el número de autorizaciones de registro por parte de la EMA se concentró fundamentalmente en los años 2004 y 2007.

Gráfico 5

Distribución de los nuevos principios activos en función del año en que recibieron autorización de registro por la EMA



EMA: European Medicines Agency

Fuente: Elaboración propia.

De los 33 principios activos, 31 obtuvieron autorización de registro a través del procedimiento centralizado por la EMA. Bendamustina y Exemestano obtuvieron dicha autorización a través del procedimiento de reconocimiento mutuo.

Dentro del grupo de los autorizados por procedimiento centralizado (n=31), se establecieron categorías en función de las condiciones que en su momento había impuesto el

CHMP para su comercialización: excepcional, condicional o normal, así como la variación de esa designación inicial durante el tiempo (véase la Tabla 9).

Tabla 9

Condiciones de autorización de comercialización establecidas por el CHMP para los 31 nuevos principios activos autorizados por el procedimiento centralizado

| Condiciones de Autorización             | N  | %    |
|-----------------------------------------|----|------|
| Excepcional inicial / Excepcional final | 4  | 12,9 |
| Excepcional inicial / Normal final      | 6  | 19,4 |
| Condicional inicial / Condicional final | 3  | 9,7  |
| Condicional inicial / Normal final      | 1  | 3,2  |
| Normal inicial / Normal final           | 17 | 54,8 |

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

Fuente: Elaboración propia

Por último, el 42,4 % (N=14) de los 33 principios activos estudiados obtuvo designación como medicamento huérfano por la EMA.

#### 4.1.2. Tiempos de registro

Se calculó para cada NPA el tiempo en días transcurridos desde la solicitud de autorización por parte del laboratorio titular de la patente hasta su autorización de registro por la AEMPS. En este proceso se distinguen varias etapas: el tiempo empleado en autorización de registro por parte de la EMA, el tiempo empleado en la trasposición de dicha autorización por el país miembro (en este caso España) y el tiempo hasta la fijación de precio por parte de la CIPM, que permite su comercialización en el país.

Tiempo de aprobación en Europa: periodo transcurrido desde la solicitud de autorización<sup>28</sup> de comercialización del fármaco por parte del laboratorio farmacéutico titular de la patente al CHMP, hasta la autorización de comercialización en toda la UE por parte de la CE.

Tiempo de aprobación por la AEMPS: número de días empleados en la traslación de la decisión a nuestro marco jurídico, desde la aprobación de comercialización en todos los estados miembros de la UE y el registro para su introducción en nuestro mercado.

Tiempo de fijación de precios por CIPM: número de días transcurridos desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la fijación de un precio de compra por la CIPM. No fue posible el cálculo de este periodo para todos los NPA ya que no se pudo disponer de datos con anterioridad a 2007. Al no ser posible el cálculo de esta variable para todos los NPA evaluados, se optó por no emplearla en los análisis, siendo sustituida por la fecha de autorización de registro por la AEMPS.

En el Anexo V se muestra, resumido en forma de tabla, una descripción de los resultados obtenidos para las variables “tiempo de aprobación en Europa”, “tiempo de aprobación por AEMPS” y “tiempo hasta fijación de precio” de los 33 NPA estudiados.

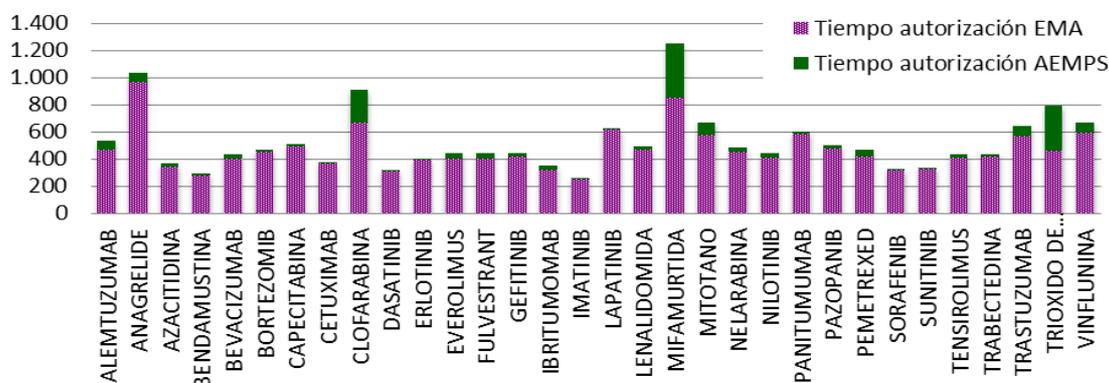
En el Gráfico 6 se representan los tiempos de autorización de la EMA y la AEMPS para cada NPA (excepto Exemestano, para el que, a pesar de realizar varias consultas al laboratorio responsable de la comercialización en nuestro país, no fue posible acceder a información sobre el procedimiento de autorización por reconocimiento mutuo).

---

<sup>28</sup> La fecha que se tomará como referencia es la de la primera solicitud de autorización por parte del laboratorio, excluyéndose solicitudes posteriores de extensión de la indicación.

Gráfico 6:

Tiempos (días) de autorización por la EMA y por la AEMPS de los principios activos incluidos en el estudio (excepto Exemestano)



EMA: European Medicines Agency

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fuente: Elaboración propia

Considerando en global los 32 NPA incluidos en el análisis, la media de tiempo de autorización por la EMA fue de 464,1 días (IC95%: 408,2-520,1). El valor máximo, 966 días, correspondió a Anagrelide y el mínimo, 251 días, a Imatinib.

Aplicando las mismas pruebas al tiempo de autorización por la AEMPS, la media fue de 58,9 días (IC95%: 25,8-92,0). Mifamurtida presentó el número más alto de días (399) y Cetuximab, el mínimo, con 8 días.

#### 4.1.3. Hospitales y Comunidades Autónomas

Inicialmente, se solicitó la colaboración de 75 hospitales distribuidos en todo el territorio español, considerados de referencia en el tratamiento farmacológico de afecciones oncológicas y onco-hematológicas dentro de cada una de las 17 CCAA<sup>29</sup>.

Al finalizar el periodo de recogida de datos (30 de junio de 2012) se había conseguido la colaboración de 42 centros hospitalarios. Por tanto, la tasa de respuesta global obtenida fue

<sup>29</sup> Para las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla están designados como referencia hospitales en la CA de Andalucía.

del 56%. Por CCAA, este valor osciló entre el 100% obtenido en algunas comunidades, y el 0% obtenido en dos de ellas. Como consecuencia de esto, no fue posible que estuvieran representadas todas las CCAA del territorio nacional. Las CCAA no participantes fueron dos, uniprovinciales, con una población conjunta de 961.302 habitantes, suponiendo el 2% de la población total del país (véase la Tabla 10).

Tabla 10

Número de hospitales participantes dentro de cada Comunidad Autónoma y porcentaje que representan respecto al total de la muestra

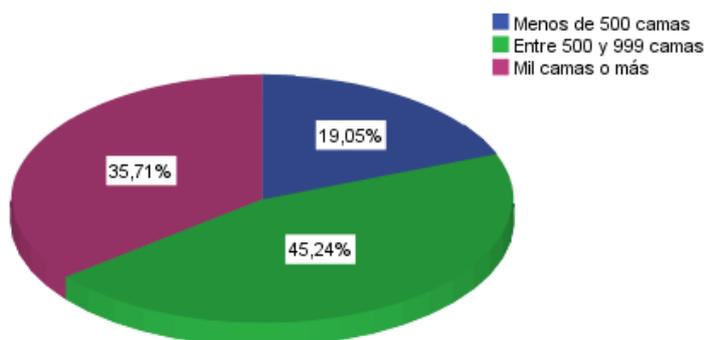
| Comunidades Autónomas      | Hospitales | %            |
|----------------------------|------------|--------------|
| CA 6                       | 7          | 16,7         |
| CA 5                       | 5          | 11,9         |
| CA 14                      | 4          | 9,5          |
| CA 13                      | 3          | 7,1          |
| CA 1                       | 3          | 7,1          |
| CA 7                       | 3          | 7,1          |
| CA 15                      | 3          | 7,1          |
| CA 2                       | 3          | 7,1          |
| CA 10                      | 2          | 4,8          |
| CA 11                      | 2          | 4,8          |
| CA 4                       | 2          | 4,8          |
| CA 9                       | 2          | 4,8          |
| CA 3                       | 1          | 2,4          |
| CA 8                       | 1          | 2,4          |
| CA 12                      | 1          | 2,4          |
| <b>Total de hospitales</b> | <b>42</b>  | <b>100,0</b> |

Fuente: Elaboración propia

La media del número de camas de los hospitales participantes fue de 859 (rango 126-1673). El Gráfico 7 muestra la frecuencia de hospitales agrupados en tres categorías en función de su número de camas.

Gráfico 7

Porcentaje de hospitales participantes en el estudio en función de su número de camas, clasificados en tres grupos



Fuente: Elaboración propia

La finalidad funcional de 41 de los 42 hospitales era “general”, sólo uno de ellos presentaba una finalidad funcional específica: “oncológico”. La dependencia funcional de los centros era mayoritariamente del Servicio de Salud de cada CA.

#### 4.1.4. Inclusión en la guía farmacoterapéutica y adquisición por los hospitales

Como se ha explicado anteriormente, solamente se consideraron para el análisis estadístico los 19 NPA cuya dispensación estuvo, desde el momento de su comercialización en España, vinculada a los Servicios de Farmacia Hospitalaria. De este modo, en adelante manejaremos un total de 798 referencias, resultado de las respuestas de 42 centros hospitalarios en relación a 19 NPA.

La Tabla 11 muestra los resultados obtenidos en relación a la pregunta de si cada uno de los 19 principios activos está o no incluido en la GFT del hospital.

Tabla 11

Inclusión de los nuevos principios activos en la guía farmacoterapéutica de los hospitales participantes en el estudio

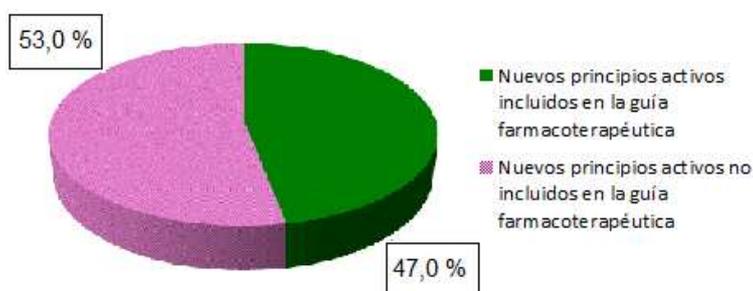
| Incluido en la guía farmacoterapéutica |            |              |
|----------------------------------------|------------|--------------|
|                                        | N          | %            |
| SI                                     | 368        | 46,1         |
| NO                                     | 387        | 48,5         |
| OTROS                                  | 7          | 0,9          |
| NS/NC                                  | 36         | 4,5          |
| <b>Total</b>                           | <b>798</b> | <b>100,0</b> |

Fuente: Elaboración propia

Atendiendo a la necesidad de construir variables dependientes categóricas dicotómicas para el contraste de variables y construcción de modelos, los resultados obtenidos se agruparon en dos categorías: sí (incluidos por el hospital + “otros”: incluidos por trasposición de normativa de dispensación autonómica) y no (no incluidos + ns/nc). Tal y como se puede ver en el Gráfico 8, el porcentaje obtenido para cada uno de los valores fue del 47,0 % y 53,0% respectivamente.

Gráfico 8

Frecuencia de los principios activos incluidos y no incluidos en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales participantes en el estudio



Fuente: Elaboración propia

Al reproducir el análisis de frecuencias de inclusión en cada CA se obtuvieron los porcentajes que se representan en la Tabla 12.

Tabla 12

Frecuencias y porcentajes de los principios activos incluidos y no incluidos en la guía farmacoterapéutica por el conjunto de hospitales participantes en el estudio.  
Distribución por Comunidades Autónomas

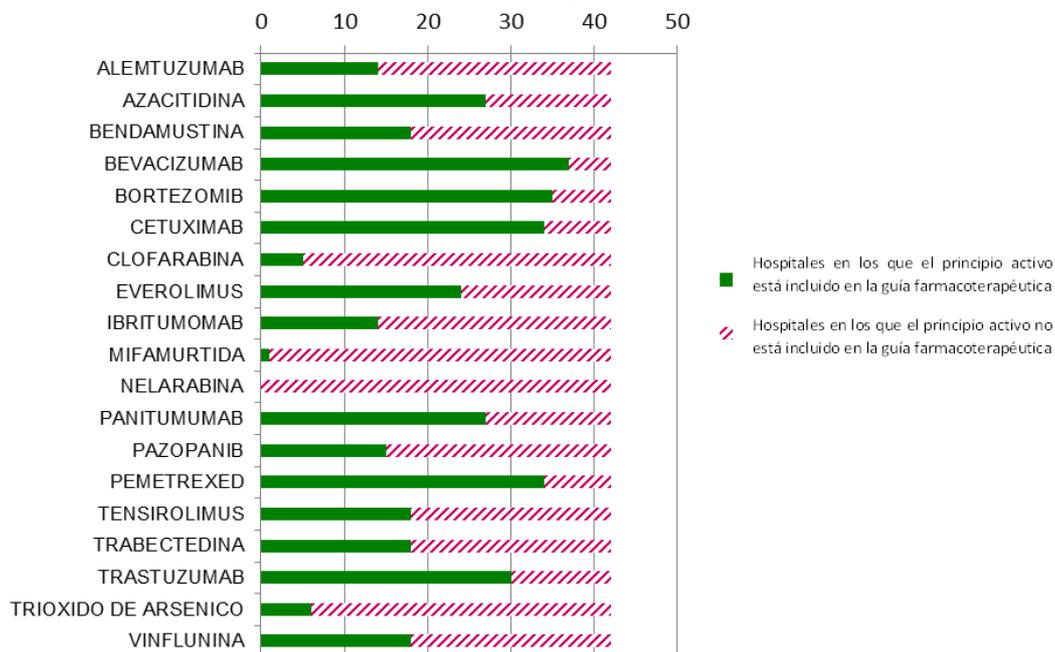
| Comunidades Autónomas     | Incluidos (%) | No Incluidos (%) |
|---------------------------|---------------|------------------|
| CA 8                      | 78,95         | 21,05            |
| CA 3                      | 63,16         | 36,84            |
| CA 7                      | 61,40         | 38,60            |
| CA 14                     | 60,53         | 39,47            |
| CA 6                      | 59,40         | 40,60            |
| CA 15                     | 54,39         | 45,61            |
| CA 1                      | 50,88         | 49,12            |
| CA 9                      | 50,00         | 50,00            |
| CA 12                     | 47,37         | 52,63            |
| CA 5                      | 37,89         | 62,11            |
| CA 4                      | 34,21         | 65,79            |
| CA 2                      | 33,33         | 66,67            |
| CA 10                     | 28,95         | 71,05            |
| CA 13                     | 24,56         | 75,44            |
| CA 11                     | 18,42         | 81,58            |
| <b>Total de registros</b> | <b>46,99</b>  | <b>53,01</b>     |

Fuente: Elaboración propia

Desglosando los resultados por cada uno de los NPA obtenemos la relación recogida en el Gráfico 9, donde se representa la proporción de centros hospitalarios en los que está o no incluido en la GFT.

Gráfico 9

Distribución de hospitales según la inclusión de los nuevos principios activos en la guía farmacoterapéutica



Fuente: Elaboración propia

La Tabla 13 muestra los resultados obtenidos en relación a la pregunta de si cada uno de los 19 principios activos había sido o no adquirido en alguna ocasión por el hospital.

Tabla 13

Adquisición de los nuevos principios activos en alguna ocasión por los hospitales participantes en el estudio

| Adquirido por el hospital |            |              |
|---------------------------|------------|--------------|
|                           | N          | %            |
| SI                        | 655        | 82,1         |
| NO                        | 141        | 17,7         |
| NS/NC                     | 2          | 0,2          |
| <b>Total</b>              | <b>798</b> | <b>100,0</b> |

Fuente: Elaboración propia

Con objeto de construir variables dependientes categóricas dicotómicas para el contraste de variables y construcción de modelos, los resultados obtenidos se agruparon en dos categorías: sí (adquiridos por el hospital) y no (no adquiridos + ns/nc). Tal y como se puede ver

en el Gráfico 10, el porcentaje obtenido fue del 82,1 % y 17,9%, respectivamente.

**Gráfico 10**  
Frecuencia de principios activos adquiridos en alguna ocasión y no adquiridos por el conjunto de hospitales participantes en el estudio



Fuente: Elaboración propia

Al reproducir el análisis de frecuencias de inclusión en cada CA se obtuvieron los porcentajes que se representan en la Tabla 14.

**Tabla 14**

Frecuencias y porcentajes de medicamentos adquiridos y no adquiridos por el conjunto de hospitales participantes en el estudio. Distribución por Comunidades Autónomas

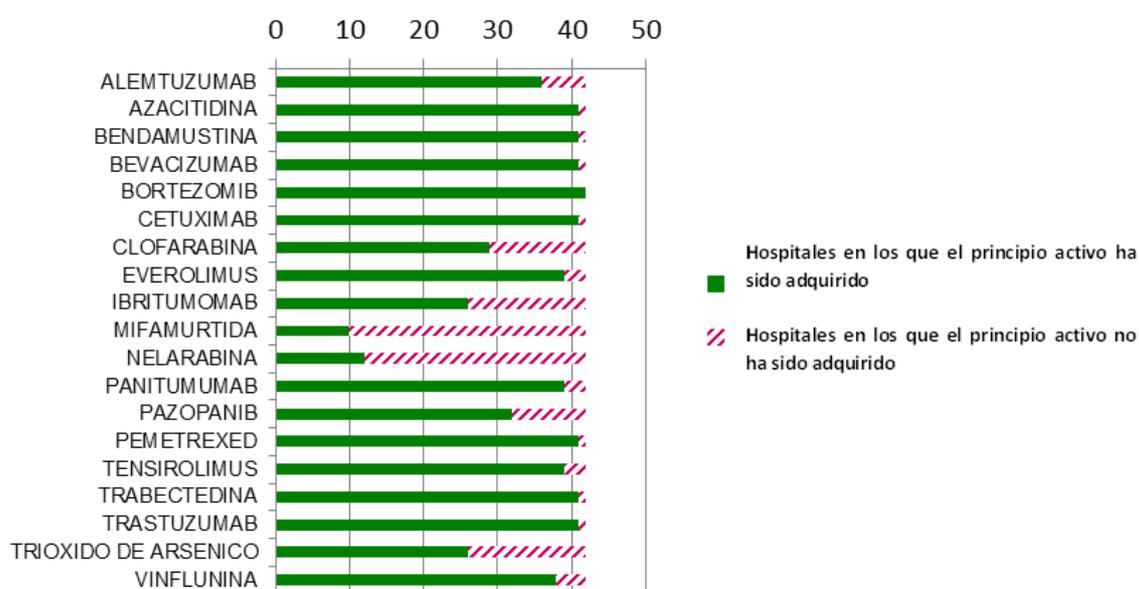
| Comunidades Autónomas     | Adquiridos (%) | No adquiridos (%) |
|---------------------------|----------------|-------------------|
| CA 8                      | 100,00         | 0,00              |
| CA 4                      | 92,11          | 7,89              |
| CA 3                      | 89,47          | 10,53             |
| CA 12                     | 89,47          | 10,53             |
| CA 15                     | 89,47          | 10,53             |
| CA 7                      | 87,72          | 12,28             |
| CA 10                     | 84,21          | 15,79             |
| CA 11                     | 84,21          | 15,79             |
| CA 2                      | 80,70          | 19,30             |
| CA 5                      | 80,00          | 20,00             |
| CA 6                      | 79,70          | 20,30             |
| CA 13                     | 78,95          | 21,05             |
| CA 9                      | 78,95          | 21,05             |
| CA 1                      | 77,19          | 22,81             |
| CA 14                     | 72,37          | 27,63             |
| <b>Total de registros</b> | <b>82,10</b>   | <b>17,90</b>      |

Fuente: Elaboración propia

Si se desglosan los resultados por cada uno de los NPA obtenemos la relación presentada en el Gráfico 11, donde se detalla el número de hospitales que en alguna ocasión han adquirido el principio activo y el porcentaje que representa respecto al total.

Gráfico 11

Distribución de hospitales en virtud de la adquisición, en alguna ocasión, de los nuevos principios activos

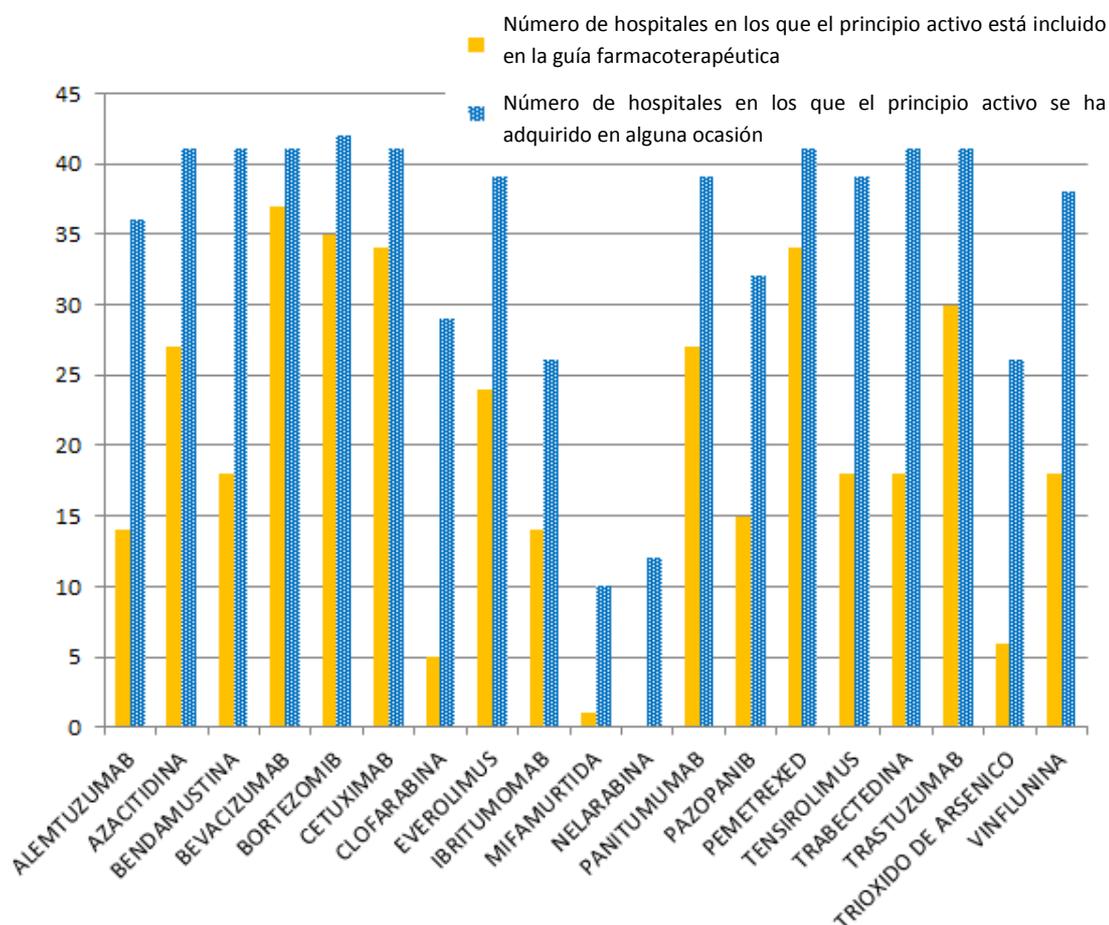


Fuente: Elaboración propia

En el Gráfico 12 se exponen de manera conjunta los datos representados en los Gráficos 9 y 11. La representación pretende reflejar la diferencia de valores entre ambas variables, siendo siempre superior el número de hospitales donde un NPA es adquirido (barra de la derecha) que los hospitales donde éste es incluido (barra de la izquierda) dentro de la GFT.

Gráfico 12

Principios activos, frecuencias de adquisición e inclusión en la guía farmacoterapéutica de los hospitales participantes en el estudio



Fuente: Elaboración propia

Una vez cuantificado el porcentaje de NPA incluido y adquirido en los hospitales encuestados, se elaboró un análisis descriptivo de los porcentajes de inclusión y adquisición entre los NPA clasificados en función de la valoración de efectividad y coste-efectividad elaborada a partir de la consulta de diversas fuentes (tal y como se detalló en el apartado correspondiente a material y método), análisis que queda recogido en las Tablas 15 a 18. En los Anexos VI a IX se encuentra la representación gráfica en diagramas de sectores de las mismas.

Los principios activos se dividieron en dos grupos en función de la efectividad asignada, posteriormente se analizaron sus frecuencias de inclusión en las GFT de los hospitales (o de adquisición). De este modo tenemos cuatro sub-grupos:

- NPA “con efectividad considerada aceptable ” e incluidos en la GFT (o adquiridos)
- NPA “con efectividad considerada aceptable” y no incluidos en la GFT (o no adquiridos)
- NPA “con efectividad considerada inaceptable” e incluidos en la GFT (o adquiridos)
- NPA “con efectividad considerada inaceptable” y no incluidos en la GFT (o no adquiridos)

Se procedió de forma análoga aplicando el criterio de coste-efectividad aceptable o inaceptable según los resultados obtenidos en la variable “valoración sintética global del coste-efectividad”.

En las Tablas 15 a 18 se señalan, para cada CA, el porcentaje de principios activos con efectividad o coste-efectividad considerada aceptable o inaceptable que fueron o no incluidos en la GFT (o adquiridos/no adquiridos) por los hospitales encuestados.

Las dos últimas columnas en cada una de las cuatro tablas pretenden reflejar el grado de acierto de las decisiones tomadas respecto a la inclusión o adquisición de los NPA estableciendo como “patrón de oro” (100% de decisiones adecuadas y, complementariamente, 0% de decisiones inadecuadas) las siguientes situaciones: la inclusión en la GFT (o adquisición) de todos los NPA con efectividad considerada aceptable; y además la no inclusión (o no adquisición) de ninguno de los NPA con efectividad considerada inaceptable. De modo similar se procedió aplicando el criterio de coste-efectividad.

Tabla 15  
Frecuencias de inclusión (sí/no) en la GFT. Distribución según clasificación de efectividad

|              | NPA <sup>a</sup> | NPA con efectividad aceptable e incluidos en la GFT <sup>b</sup> | % <sup>c</sup> | NPA con efectividad aceptable y no incluidos en la GFT <sup>d</sup> | % <sup>e</sup> | NPA con efectividad inaceptable e incluidos en la GFT <sup>f</sup> | % <sup>g</sup> | NPA con efectividad inaceptable y no incluidos en la GFT <sup>h</sup> | % <sup>i</sup> | % de decisiones adecuadas <sup>j</sup> | % de decisiones inadecuadas <sup>k</sup> |
|--------------|------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| CA 6         | 17               | 8                                                                | 88,9%          | 1                                                                   | 11,1%          | 9                                                                  | 90,0%          | 1                                                                     | 10,0%          | 49,4%                                  | 50,6%                                    |
| CA 14        | 17               | 9                                                                | 100,0%         | 0                                                                   | 0,0%           | 8                                                                  | 80,0%          | 2                                                                     | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 13        | 16               | 9                                                                | 100,0%         | 0                                                                   | 0,0%           | 7                                                                  | 70,0%          | 3                                                                     | 30,0%          | 65,0%                                  | 35,0%                                    |
| CA 7         | 16               | 9                                                                | 100,0%         | 0                                                                   | 0,0%           | 7                                                                  | 70,0%          | 3                                                                     | 30,0%          | 65,0%                                  | 35,0%                                    |
| CA 8         | 15               | 7                                                                | 77,8%          | 2                                                                   | 22,2%          | 8                                                                  | 80,0%          | 2                                                                     | 20,0%          | 48,9%                                  | 51,1%                                    |
| CA 5         | 14               | 8                                                                | 88,9%          | 1                                                                   | 11,1%          | 6                                                                  | 60,0%          | 4                                                                     | 40,0%          | 64,4%                                  | 35,6%                                    |
| CA 15        | 14               | 7                                                                | 77,8%          | 2                                                                   | 22,2%          | 7                                                                  | 70,0%          | 3                                                                     | 30,0%          | 53,9%                                  | 46,1%                                    |
| CA 3         | 12               | 7                                                                | 77,8%          | 2                                                                   | 22,2%          | 5                                                                  | 50,0%          | 5                                                                     | 50,0%          | 63,9%                                  | 36,1%                                    |
| CA 1         | 11               | 7                                                                | 77,8%          | 2                                                                   | 22,2%          | 4                                                                  | 40,0%          | 6                                                                     | 60,0%          | 68,9%                                  | 31,1%                                    |
| CA 9         | 11               | 7                                                                | 77,8%          | 2                                                                   | 22,2%          | 4                                                                  | 40,0%          | 6                                                                     | 60,0%          | 68,9%                                  | 31,1%                                    |
| CA 2         | 10               | 6                                                                | 66,7%          | 3                                                                   | 33,3%          | 4                                                                  | 40,0%          | 6                                                                     | 60,0%          | 63,3%                                  | 36,7%                                    |
| CA 12        | 9                | 5                                                                | 55,6%          | 4                                                                   | 44,4%          | 4                                                                  | 40,0%          | 6                                                                     | 60,0%          | 57,8%                                  | 42,2%                                    |
| CA 4         | 9                | 4                                                                | 44,4%          | 5                                                                   | 55,6%          | 5                                                                  | 50,0%          | 5                                                                     | 50,0%          | 47,2%                                  | 52,8%                                    |
| CA 10        | 7                | 4                                                                | 44,4%          | 5                                                                   | 55,6%          | 3                                                                  | 30,0%          | 7                                                                     | 70,0%          | 57,2%                                  | 42,8%                                    |
| CA 11        | 7                | 4                                                                | 44,4%          | 5                                                                   | 55,6%          | 3                                                                  | 30,0%          | 7                                                                     | 70,0%          | 57,2%                                  | 42,8%                                    |
| <b>Media</b> | <b>12,3</b>      | <b>6,7</b>                                                       | <b>74,8 %</b>  | <b>2,3</b>                                                          | <b>25,2 %</b>  | <b>5,6</b>                                                         | <b>56,0 %</b>  | <b>4,4</b>                                                            | <b>44,0 %</b>  | <b>59,4 %</b>                          | <b>40,6 %</b>                            |

a: Nº de nuevos principios activos incluidos en la GFT, en algún hospital de la CA durante el periodo de estudio

b y c: Nº de NPA "efectividad considerada aceptable" incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total efectividad considerada aceptable (n=9)

d y e: Nº de NPA "efectividad considerada aceptable" no incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total efectividad considerada aceptable (n=9)

f y g: Nº de NPA "efectividad considerada inaceptable" incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "efectividad considerada inaceptable" (n=10)

h e i: Nº de NPA "efectividad considerada inaceptable" no incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "efectividad considerada inaceptable" (n=10)

J: Valor medio de columna "c" y columna "i"

K: Valor medio de columna "e" y columna "g"

Fuente: Elaboración propia

Tabla 16  
Frecuencias de inclusión (sí/no) en la GFT. Distribución según clasificación de coste-efectividad

|              | NPA <sup>a</sup> | NPA con coste-efectividad aceptable e incluidos en la GFT <sup>b</sup> | % <sup>c</sup> | NPA con coste-efectividad aceptable y no incluidos en la GFT <sup>d</sup> | % <sup>e</sup> | NPA con coste-efectividad inaceptable e incluidos en la GFT <sup>f</sup> | % <sup>g</sup> | NPA con coste-efectividad inaceptable y no incluidos en la GFT <sup>h</sup> | % <sup>i</sup> | % de decisiones adecuadas <sup>j</sup> | % de decisiones inadecuadas <sup>k</sup> |
|--------------|------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| CA 6         | 17               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 13                                                                       | 86,7%          | 2                                                                           | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 14        | 17               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 13                                                                       | 86,7%          | 2                                                                           | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 13        | 16               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 12                                                                       | 80,0%          | 3                                                                           | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 7         | 16               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 12                                                                       | 80,0%          | 3                                                                           | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 8         | 15               | 3                                                                      | 75,0%          | 1                                                                         | 25,0%          | 12                                                                       | 80,0%          | 3                                                                           | 20,0%          | 47,5%                                  | 52,5%                                    |
| CA 5         | 14               | 3                                                                      | 75,0%          | 1                                                                         | 25,0%          | 11                                                                       | 73,3%          | 4                                                                           | 26,7%          | 50,8%                                  | 49,2%                                    |
| CA 15        | 14               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 10                                                                       | 66,7%          | 5                                                                           | 33,3%          | 66,7%                                  | 33,3%                                    |
| CA 3         | 12               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 8                                                                        | 53,3%          | 7                                                                           | 46,7%          | 73,3%                                  | 26,7%                                    |
| CA 1         | 11               | 3                                                                      | 75,0%          | 1                                                                         | 25,0%          | 8                                                                        | 53,3%          | 7                                                                           | 46,7%          | 60,8%                                  | 39,2%                                    |
| CA 9         | 11               | 4                                                                      | 100,0%         | 0                                                                         | 0,0%           | 7                                                                        | 46,7%          | 8                                                                           | 53,3%          | 76,7%                                  | 23,3%                                    |
| CA 2         | 10               | 3                                                                      | 75,0%          | 1                                                                         | 25,0%          | 7                                                                        | 46,7%          | 8                                                                           | 53,3%          | 64,2%                                  | 35,8%                                    |
| CA 12        | 9                | 2                                                                      | 50,0%          | 2                                                                         | 50,0%          | 7                                                                        | 46,7%          | 8                                                                           | 53,3%          | 51,7%                                  | 48,3%                                    |
| CA 4         | 9                | 1                                                                      | 25,0%          | 3                                                                         | 75,0%          | 8                                                                        | 53,3%          | 7                                                                           | 46,7%          | 35,8%                                  | 64,2%                                    |
| CA 10        | 7                | 2                                                                      | 50,0%          | 2                                                                         | 50,0%          | 5                                                                        | 33,3%          | 10                                                                          | 66,7%          | 58,3%                                  | 41,7%                                    |
| CA 11        | 7                | 2                                                                      | 50,0%          | 2                                                                         | 50,0%          | 5                                                                        | 33,3%          | 10                                                                          | 66,7%          | 58,3%                                  | 41,7%                                    |
| <b>Media</b> | <b>12,3</b>      | <b>3,1</b>                                                             | <b>78,3%</b>   | <b>0,9</b>                                                                | <b>21,7%</b>   | <b>9,2</b>                                                               | <b>61,3%</b>   | <b>5,8</b>                                                                  | <b>38,7%</b>   | <b>58,5%</b>                           | <b>41,5%</b>                             |

a: Nº de nuevos principios activos incluidos en la GFT en algún hospital de la CA durante el periodo de estudio

b y c: Nº de NPA "coste-efectividad considerada aceptable" incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total coste-efectividad considerada aceptable (n=4)

d y e: Nº de NPA "coste-efectividad considerada aceptable" no incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total coste-efectividad considerada aceptable (n=4)

f y g: Nº de NPA "coste-efectividad considerada inaceptable" incluidos en la GFT por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "coste-efectividad considerada inaceptable" (n=15)

h e i: Nº de NPA "coste-efectividad considerada inaceptable" no incluidos en la GFT en algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "coste-efectividad considerada inaceptable" (n=15)

J: Valor medio de columna "c" y columna "i"

K: Valor medio de columna "e" y columna "g"

Fuente: Elaboración propia

Tabla 17  
Frecuencias de adquisición, en alguna ocasión, por el hospital. Distribución según clasificación de efectividad

|              | NPA <sup>a</sup> | NPA con efectividad aceptable y adquiridos <sup>b</sup> | % <sup>c</sup> | NPA con efectividad aceptable y no adquiridos <sup>d</sup> | % <sup>e</sup> | NPA con efectividad inaceptable y adquiridos <sup>f</sup> | % <sup>g</sup> | NPA con efectividad inaceptable y no adquiridos <sup>h</sup> | % <sup>i</sup> | % de decisiones adecuadas <sup>j</sup> | % de decisiones inadecuadas <sup>k</sup> |
|--------------|------------------|---------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| CA 4         | 19               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 10                                                        | 100,0%         | 0                                                            | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 8         | 19               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 10                                                        | 100,0%         | 0                                                            | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 6         | 19               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 10                                                        | 100,0%         | 0                                                            | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 15        | 19               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 10                                                        | 100,0%         | 0                                                            | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 14        | 19               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 10                                                        | 100,0%         | 0                                                            | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 5         | 18               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 9                                                         | 90,0%          | 1                                                            | 10,0%          | 55,0%                                  | 45,0%                                    |
| CA 1         | 18               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 9                                                         | 90,0%          | 1                                                            | 10,0%          | 55,0%                                  | 45,0%                                    |
| CA 7         | 18               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 9                                                         | 90,0%          | 1                                                            | 10,0%          | 55,0%                                  | 45,0%                                    |
| CA 2         | 18               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 9                                                         | 90,0%          | 1                                                            | 10,0%          | 55,0%                                  | 45,0%                                    |
| CA 3         | 17               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 8                                                         | 80,0%          | 2                                                            | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 12        | 17               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 8                                                         | 80,0%          | 2                                                            | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 10        | 17               | 8                                                       | 88,9%          | 1                                                          | 11,1%          | 9                                                         | 90,0%          | 1                                                            | 10,0%          | 49,4%                                  | 50,6%                                    |
| CA 11        | 17               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 8                                                         | 80,0%          | 2                                                            | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 9         | 17               | 9                                                       | 100,0%         | 0                                                          | 0,0%           | 8                                                         | 80,0%          | 2                                                            | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| CA 13        | 16               | 8                                                       | 88,9%          | 1                                                          | 11,1%          | 8                                                         | 80,0%          | 2                                                            | 20,0%          | 54,4%                                  | 45,6%                                    |
| <b>Media</b> | <b>17,9</b>      | <b>8,9</b>                                              | <b>98,5%</b>   | <b>0,1</b>                                                 | <b>1,5%</b>    | <b>9,0</b>                                                | <b>90,0%</b>   | <b>1,0</b>                                                   | <b>10,0%</b>   | <b>54,3%</b>                           | <b>45,7%</b>                             |

a: Nº de nuevos principios activos adquiridos en algún hospital de la CA durante el periodo de estudio

b y c: Nº de NPA "efectividad considerada aceptable" adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total efectividad considerada aceptable (n=9)

d y e: Nº de NPA "efectividad considerada aceptable" no adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total efectividad considerada aceptable (n=9)

f y g: Nº de NPA "efectividad considerada inaceptable" adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "efectividad considerada inaceptable" (n=10)

h e i: Nº de NPA "efectividad considerada inaceptable" no adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "efectividad considerada inaceptable" (n=10)

J: Valor medio de columna "c" y columna "i"

K: Valor medio de columna "e" y columna "g"

Fuente: Elaboración propia

Tabla 18

Frecuencias de adquisición, en alguna ocasión, por el hospital. Distribución según clasificación de coste-efectividad

|              | NPA <sup>a</sup> | NPA con coste-efectividad aceptable y adquiridos <sup>b</sup> | % <sup>c</sup> | NPA con coste-efectividad aceptable y no adquiridos <sup>d</sup> | % <sup>e</sup> | NPA con coste-efectividad inaceptable y adquiridos <sup>f</sup> | % <sup>g</sup> | NPA con coste-efectividad inaceptable y no adquiridos <sup>h</sup> | % <sup>i</sup> | % de decisiones adecuadas <sup>j</sup> | % de decisiones inadecuadas <sup>k</sup> |
|--------------|------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| CA 4         | 19               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 15                                                              | 100,0%         | 0                                                                  | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 8         | 19               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 15                                                              | 100,0%         | 0                                                                  | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 6         | 19               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 15                                                              | 100,0%         | 0                                                                  | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 15        | 19               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 15                                                              | 100,0%         | 0                                                                  | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 14        | 19               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 15                                                              | 100,0%         | 0                                                                  | 0,0%           | 50,0%                                  | 50,0%                                    |
| CA 5         | 18               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 14                                                              | 93,3%          | 1                                                                  | 6,7%           | 53,3%                                  | 46,7%                                    |
| CA 1         | 18               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 14                                                              | 93,3%          | 1                                                                  | 6,7%           | 53,3%                                  | 46,7%                                    |
| CA 7         | 18               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 14                                                              | 93,3%          | 1                                                                  | 6,7%           | 53,3%                                  | 46,7%                                    |
| CA 2         | 18               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 14                                                              | 93,3%          | 1                                                                  | 6,7%           | 53,3%                                  | 46,7%                                    |
| CA 3         | 17               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 13                                                              | 86,7%          | 2                                                                  | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 12        | 17               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 13                                                              | 86,7%          | 2                                                                  | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 10        | 17               | 3                                                             | 75,0%          | 1                                                                | 25,0%          | 14                                                              | 93,3%          | 1                                                                  | 6,7%           | 40,8%                                  | 59,2%                                    |
| CA 11        | 17               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 13                                                              | 86,7%          | 2                                                                  | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 9         | 17               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 13                                                              | 86,7%          | 2                                                                  | 13,3%          | 56,7%                                  | 43,3%                                    |
| CA 13        | 16               | 4                                                             | 100,0%         | 0                                                                | 0,0%           | 12                                                              | 80,0%          | 3                                                                  | 20,0%          | 60,0%                                  | 40,0%                                    |
| <b>Media</b> | <b>17,9</b>      | <b>3,9</b>                                                    | <b>98,3%</b>   | <b>0,1</b>                                                       | <b>1,7%</b>    | <b>13,9</b>                                                     | <b>92,9%</b>   | <b>1,1</b>                                                         | <b>7,1%</b>    | <b>52,7%</b>                           | <b>47,3%</b>                             |

a: Nº de nuevos principios activos adquiridos en algún hospital de la CA durante el periodo de estudio

b y c: Nº de NPA "coste-efectividad considerada aceptable" adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total coste-efectividad considerada aceptable (n=4)

d y e: Nº de NPA "coste-efectividad considerada aceptable" no adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total coste-efectividad considerada aceptable (n=4)

f y g: Nº de NPA "coste-efectividad considerada inaceptable" adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "coste-efectividad considerada inaceptable" (n=15)

h e i: Nº de NPA "coste-efectividad considerada inaceptable" no adquiridos por algún hospital en la CA durante el periodo y % sobre el total "coste-efectividad considerada inaceptable" (n=15)

J: Valor medio de columna "c" y columna "i"

K: Valor medio de columna "e" y columna "g"

Fuente: Elaboración propia

A modo de simplificación de los datos anteriores se decidió calcular un “índice de acierto de las CCAA” que, en definitiva, reflejara la adherencia de las decisiones de cada CA al “patrón de oro” definido anteriormente. De esta forma, se atribuiría una puntuación de la siguiente manera: se asignó un punto positivo por cada NPA con efectividad considerada aceptable incluido al final del periodo y por cada NPA con efectividad considerada inaceptable no incluido al final del periodo. En caso contrario, no se asignaría punto alguno por cada NPA. Se procedió de forma análoga aplicando el criterio de coste-efectividad.

La puntuación final para cada CA se obtiene de la suma obtenida en cada una de las cuatro columnas que combinan de dos en dos los criterios efectividad o coste-efectividad frente a inclusión en la GFT o adquisición. En una situación óptima, una CA podría obtener 19 puntos, es decir el 100% de la calificación; por ello, en la última columna se refleja la puntuación obtenida como el porcentaje sobre esta cifra. Los resultados obtenidos se exponen de forma conjunta y abreviada en la Tabla 19.

Tabla 19

Índice de acierto de las Comunidades Autónomas en la inclusión y adquisición de NPA, según criterios de efectividad y coste-efectividad

|              | INCLUSIÓN EN LA GFT                                     |                                        |        |                                              |        | ADQUISICIÓN                                              |                                        |        |                                              |        |
|--------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|----------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|----------------------------------------------|--------|
|              | NPA de la lista incluidos al final del periodo en la CA | Puntos efectividad y % sobre el óptimo |        | Puntos coste-efectividad y % sobre el óptimo |        | NPA de la lista adquiridos al final del periodo en la CA | Puntos efectividad y % sobre el óptimo |        | Puntos coste-efectividad y % sobre el óptimo |        |
| CA 1         | 16                                                      | 12                                     | 63,2%  | 7                                            | 36,8%  | 18                                                       | 10                                     | 52,6%  | 5                                            | 26,3%  |
| CA 2         | 10                                                      | 12                                     | 63,2%  | 11                                           | 57,9%  | 18                                                       | 10                                     | 52,6%  | 5                                            | 26,3%  |
| CA 3         | 12                                                      | 12                                     | 63,2%  | 11                                           | 57,9%  | 17                                                       | 11                                     | 57,9%  | 6                                            | 31,6%  |
| CA 4         | 9                                                       | 9                                      | 47,4%  | 8                                            | 42,1%  | 19                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 5         | 14                                                      | 12                                     | 63,2%  | 7                                            | 36,8%  | 18                                                       | 10                                     | 52,6%  | 5                                            | 26,3%  |
| CA 6         | 17                                                      | 9                                      | 47,4%  | 6                                            | 31,6%  | 19                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 7         | 16                                                      | 12                                     | 63,2%  | 7                                            | 36,8%  | 18                                                       | 10                                     | 52,6%  | 5                                            | 26,3%  |
| CA 8         | 15                                                      | 9                                      | 47,4%  | 6                                            | 31,6%  | 19                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 9         | 11                                                      | 13                                     | 68,4%  | 12                                           | 63,2%  | 17                                                       | 11                                     | 57,9%  | 6                                            | 31,6%  |
| CA 10        | 7                                                       | 11                                     | 57,9%  | 12                                           | 63,2%  | 17                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 11        | 7                                                       | 11                                     | 57,9%  | 12                                           | 63,2%  | 17                                                       | 11                                     | 57,9%  | 6                                            | 31,6%  |
| CA 12        | 9                                                       | 11                                     | 57,9%  | 10                                           | 52,6%  | 17                                                       | 11                                     | 57,9%  | 6                                            | 31,6%  |
| CA 13        | 11                                                      | 13                                     | 68,4%  | 10                                           | 52,6%  | 16                                                       | 10                                     | 52,6%  | 7                                            | 36,8%  |
| CA 14        | 17                                                      | 11                                     | 57,9%  | 6                                            | 31,6%  | 19                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 15        | 14                                                      | 10                                     | 52,6%  | 9                                            | 47,4%  | 19                                                       | 9                                      | 47,4%  | 4                                            | 21,1%  |
| CA 16        | NS/NC                                                   | NS/NC                                  | NS/NC  | NS/NC                                        | NS/NC  | NS/NC                                                    | NS/NC                                  | NS/NC  | NS/NC                                        | NS/NC  |
| CA 17        | NS/NC                                                   | NS/NC                                  | NS/NC  | NS/NC                                        | NS/NC  | NS/NC                                                    | NS/NC                                  | NS/NC  | NS/NC                                        | NS/NC  |
| <b>Media</b> | 12,3                                                    | 11,1                                   | 58,6 % | 8,9 %                                        | 47,0 % | 17,9 %                                                   | 9,9                                    | 52,0 % | 5,0                                          | 26,3 % |

Se asigna 1 punto positivo por cada "decisión acertada" y 0 puntos por cada "decisión no acertada" según criterios de efectividad o coste-efectividad

El porcentaje se calcula considerando 19 puntos como el 100% (el óptimo)

Fuente: Elaboración propia

#### 4.1.5. Tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica y/o adquisición

Ante la imposibilidad de acceder a las fechas de fijación de precio para todos los NPA que se contemplan en esta fase del análisis (n=19), se empleó como fecha de partida para el cálculo de los tiempos (t) la de autorización de registro por la AEMPS, considerándola como *proxy* de la de fijación de precios.

Por tanto, asumiendo que la fecha de autorización de registro por parte de la AEMPS era el punto de partida (tiempo=0), se calculó el lapso de tiempo (en días) desde ese momento hasta la fecha en que el principio activo fuera incluido en la GFT del hospital. No fue posible trabajar con la totalidad de los NPA incluidos (n=375) ya que existían registros para los que no se disponía de la fecha de inclusión, resultando 22 valores perdidos en esta variable. En las CCAA en las que sólo hubiera un hospital participante, se consideró ese valor y, en caso de que hubiera varios hospitales, se calculó el valor medio de los tiempos de inclusión de los hospitales participantes dentro de la CA.

En la Tabla 20 se presenta la distribución de los tiempos de inclusión en la GFT en cada una de las CCAA de las que se dispone de datos. Se obtuvo una media de 516,1 días (IC95%: 465,2-569,1), siendo el mínimo 0 días y el máximo 3.973 días. El valor de la mediana fue de 395 días.

Tabla 20 (continúa)

Tiempo medio desde autorización por la AEMPS hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica. Distribución por Comunidades Autónomas

| Comunidad Autónoma | Tiempo hasta inclusión (días) |
|--------------------|-------------------------------|
| CA 5               | 654,3                         |
| CA 3               | 395,0                         |
| CA 12              | 628,5                         |
| CA 4               | 461,5                         |
| CA 10              | 534,2                         |

Tabla 20 (continuación)

Tiempo medio desde autorización por la AEMPS hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica. Distribución por Comunidades Autónomas

| Comunidad Autónoma         | Tiempo hasta inclusión (días) |
|----------------------------|-------------------------------|
| CA 8                       | 525,1                         |
| CA 1                       | 478,7                         |
| CA 13                      | 528,1                         |
| CA 6                       | 410,6                         |
| CA 14                      | 401,6                         |
| CA 11                      | 340,4                         |
| CA 7                       | 770,7                         |
| CA 15                      | 631,3                         |
| CA 2                       | 476,2                         |
| CA 9                       | 480,2                         |
| <b>Tiempo medio global</b> | <b>516,1</b>                  |

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fuente: Elaboración propia.

De forma análoga a la anteriormente descrita, se calculó el lapso de tiempo transcurrido desde la autorización de registro por la AEMPS de un determinado medicamento y su primera adquisición por parte de los hospitales participantes en el estudio. En este caso los cálculos se realizaron considerando la totalidad de registros de medicamentos adquiridos ya que se disponía de la fecha de adquisición de todos ellos.

En la Tabla 21 se presenta la distribución de los tiempos de adquisición por el centro hospitalario en cada una de las CCAA de las que se dispone de datos. La media obtenida en este caso ascendió a 401,7 días (IC95%: 364,3-439,0), siendo el mínimo 0 días y el máximo 3.083 días. El valor de la mediana de tiempo fue de 240 días.

Tabla 21

Tiempo medio desde autorización por la AEMPS hasta adquisición. Distribución por Comunidades Autónomas

| Comunidad Autónoma         | Tiempo hasta adquisición (días) |
|----------------------------|---------------------------------|
| CA 5                       | 457,80                          |
| CA 3                       | 364,50                          |
| CA 12                      | 398,06                          |
| CA 4                       | 401,46                          |
| CA 10                      | 369,47                          |
| CA 8                       | 431,00                          |
| CA 1                       | 445,33                          |
| CA 13                      | 371,87                          |
| CA 6                       | 352,06                          |
| CA 14                      | 376,05                          |
| CA 11                      | 452,30                          |
| CA 7                       | 343,36                          |
| CA 15                      | 418,49                          |
| CA 2                       | 564,33                          |
| CA 9                       | 285,41                          |
| <b>Tiempo medio global</b> | <b>401,65</b>                   |

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fuente: Elaboración propia

Tomando la misma fecha de referencia (la de la obtención de la autorización de registro por la AEMPS), se repitieron los cálculos estratificando los resultados de latencia en la incorporación a la GFT o adquisición por principios activos. En los Gráficos 13 y 14 se representan los valores obtenidos para los tiempos hasta inclusión en la GFT y adquisición de cada uno de los principios activos evaluados, sus valores medios y el grado de dispersión de los mismos.

Existen situaciones en las que, siguiendo el proceso de cálculo explicado, se obtuvieran valores negativos; esto sucedería cuando un medicamento hubiera sido adquirido (o incluido en la GFT, lo que es más improbable) previamente a su autorización de registro por la AEMPS.

Esta vía de acceso, contemplada en el Real Decreto que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, se define como “uso compasivo de medicamentos en investigación”<sup>30</sup> (Real Decreto 1015/2009<sup>31</sup>). Una vez obtienen la autorización de registro por la AEMPS y son comercializados, estos medicamentos pueden ser adquiridos, si se considera oportuno, por los centros hospitalarios directamente al laboratorio titular de la comercialización, sin necesidad de trámites administrativos adicionales. Es esta segunda parte la que ha centrado el objeto del presente estudio, por ese motivo se considera como punto de partida para los cálculos el momento que delimita el paso de la utilización como uso compasivo a la utilización en circunstancias normales.

Por tanto, los resultados obtenidos para las variables de tiempos hasta adquisición o inclusión en guía farmacoterapéutica fueron procesados de modo que cualquier valor negativo fuera transformado en “0”. Por esta razón, pese a que el valor mínimo que observamos para casi la totalidad de los NPA es “0”, la distribución real de los tiempos mínimos no fue realmente tan homogénea. Con esta transformación de los datos se trató de minimizar el impacto de las vías de acceso alternativas, asumiendo que en todos los hospitales en los que el NPA hubiera estado disponible con anterioridad a su autorización por la AEMPS, lo estarían desde el minuto “0” en que dicha autorización se produjese.

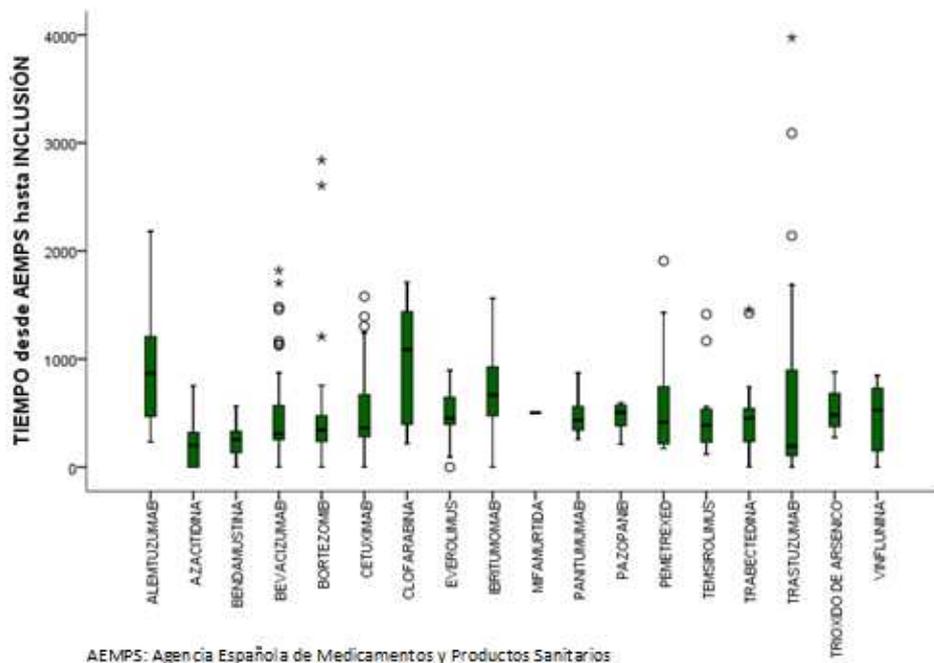
---

<sup>30</sup> Definido como “la utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.”

<sup>31</sup> Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE n.º 174, 20 de julio de 2009.

Gráfico 13

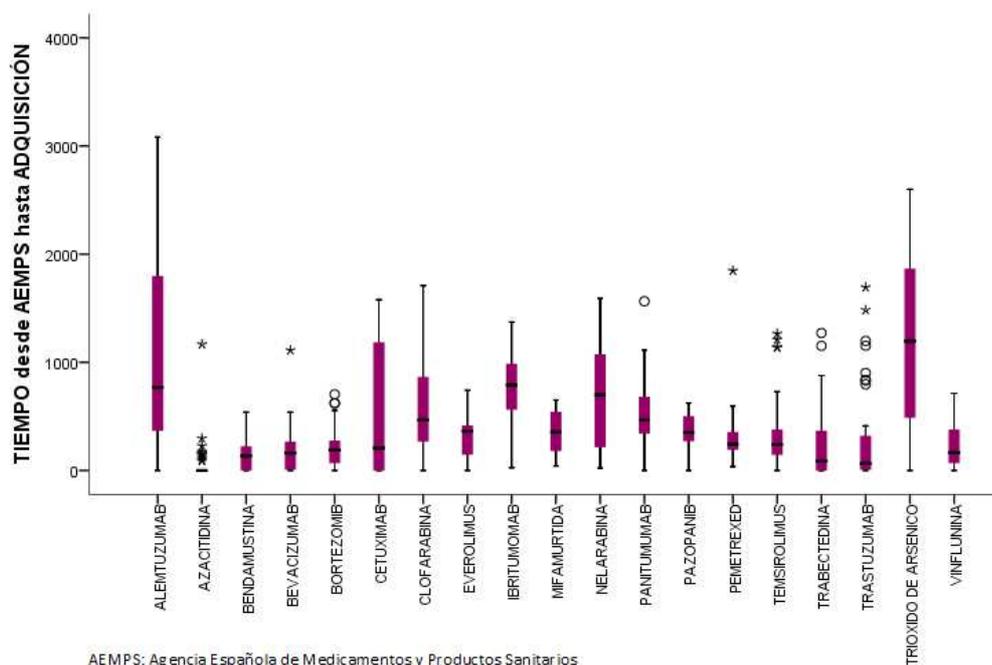
Distribución de tiempo (días) desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica de cada uno de los 19 principios activos estudiados



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 14

Distribución de tiempo (días) desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la primera adquisición de cada uno de los 19 principios activos estudiados



Fuente: Elaboración propia

Esta generalización, necesaria para unificar el criterio de lo que se considera “disponibilidad de un NPA” entre los hospitales participantes y para poder establecer comparaciones desde el mismo punto de partida (la autorización de registro por la AEMPS), está asociada a un cierto sesgo respecto a la adquisición de los medicamentos debido al uso compasivo de medicamentos en investigación. Éste supone el acceso exclusivamente a los pacientes que cumplan unos criterios clínicos establecidos en el protocolo correspondiente. Para éstos, tras un procedimiento administrativo en el que interviene el propio laboratorio y la AEMPS, se provee de forma personalizada el tratamiento farmacoterapéutico destinado a cubrir un periodo determinado de tiempo, generalmente a coste cero hasta el momento de su comercialización en España.

De esta forma, puede suceder que se autorice la utilización (y adquisición, aunque a coste cero) de un NPA en un centro hospitalario según una valoración coste-efectividad en principio muy favorable que, en el momento de la comercialización del mismo se vuelva muy desfavorable. Evidentemente, los pacientes con tratamiento ya iniciado continuarán con el mismo hasta que según criterio clínico éste deba suspenderse. Sin embargo, no se debería presuponer automáticamente que dicho medicamento será adquirido al precio de mercado para solicitudes posteriores. Esta limitación no afecta a la inclusión en la GFT, ya que los informes de la CFyT considerarían el coste (estimado) del medicamento una vez comercializado y la potencial población de pacientes candidatos a recibir el tratamiento. Por ello, una decisión positiva de inclusión en la GFT de un medicamento como uso compasivo no sería revocada tras la comercialización del mismo.

Con objeto de cuantificar los desfases temporales para la inclusión en la GFT entre las CCAA que participaron en el estudio, se calculó, para cada NPA incluido, la diferencia entre la primera fecha de inclusión en España (considerada “pionera”) y la fecha de inclusión de ese NPA en cada CA. Como fecha de referencia para la CA, en caso de existir datos de varios hospitales, se tomó la fecha más temprana. De la suma de los valores obtenidos de esta

manera para cada uno de los 19 NPA en una CA resultó el valor (en días) de “desfase temporal acumulado” para esa CA. El valor obtenido no se corresponde con un dato real de latencia en la inclusión de un determinado principio activo, sino que se trata de la acumulación de los desfases observados para cada uno de ellos, calculado con objeto de establecer comparaciones entre las diferentes CCAA. Cabe señalar que para algunos casos (n=7) no se disponía de la fecha de inclusión en la GFT. Éstos no contribuyeron al cálculo del desfase temporal en las CCAA a las que pertenecían (n=4) pero sí se consideraron en el recuento de incluidos.

Los resultados obtenidos en relación con la acumulación del desfase temporal, representados en la Tabla 22, presentan una amplia dispersión; el IC 95% de la media oscila entre 5.461 y 8.202 días, lo que se corresponde con una población total en la que los valores fluctúan entre 3.968 y 12.081 días. En cualquier caso, los valores parecen indicar la existencia de desfases temporales considerables respecto a la inclusión en la GFT de los NPA entre las CCAA, si bien es cierto que la puntuación se está considerando globalmente, y la magnitud de ésta puede variar según el NPA que se considere.

Por definición, en el cálculo del desfase temporal en la inclusión únicamente aportaron valor al cómputo total del tiempo aquellos NPA que hubieran sido incluidos. De este modo, podría suceder que una CA “muy conservadora” respecto a la inclusión en la GFT, al no contar con muchos NPA incluidos y por tanto, al no contar con muchos días para sumar al desfase temporal, saliera “artificialmente beneficiada” en este análisis de velocidades. Para tratar de amortiguar este efecto, se trató de ponderar la puntuación obtenida para “desfase” dividiendo por el número de NPA incluidos en las GFT y, concretamente, con los incluidos de forma “rezagada”, que son, en definitiva, los que contribuyeron a aumentar el número de días de desfase. Así, una CA con pocos NPA incluidos tendría un denominador más bajo para ponderar el número de días y se amortiguaría en cierto modo su “ventaja” respecto a otras CA que hubieran incluido más NPA.

El análisis de los datos recogidos en la última columna de la Tabla 22 refleja, al igual que sucedía con los desfases temporales acumulados, una amplia dispersión: los valores extremos del rango presentan una relación 2:1 (máximo: 842,9 y mínimo: 417,0), el IC 95% de la media oscila entre 486,1 y 652,3 y la desviación típica es de 150,0. Por tanto, podemos afirmar que existen desfases temporales notables respecto a la inclusión de NPA en las GFT de los hospitales en las CCAA analizadas, tanto considerando el valor bruto en su dimensión temporal (días) como ponderando este valor por el número de NPA finalmente incluidos con rezago en la GFT.

Tabla 22

Relación entre desfases temporales detectados en la inclusión en las guías farmacoterapéuticas y los principios activos incluidos. Resultados agrupados por Comunidades Autónomas

| Comunidad Autónoma | NPA incluidos en ésta y en otras <sup>a</sup> | NPA incluidos como pionera <sup>b</sup> | NPA incluidos como pionera en exclusiva <sup>c</sup> | NPA incluidos con rezago respecto a otra <sup>d</sup> | Desfase temporal acumulado en la inclusión (días) <sup>e</sup> | Relación desfase temporal y NPA incluidos <sup>f</sup> | Relación desfase temporal y NPA incluidos con rezago <sup>g</sup> |
|--------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| CA 10              | 7                                             | 0                                       | 0                                                    | 7                                                     | 5.005                                                          | 715,00                                                 | 715,00                                                            |
| CA 11              | 7                                             | 1                                       | 0                                                    | 6                                                     | 3.968                                                          | 566,86                                                 | 661,33                                                            |
| CA 4               | 9                                             | 0                                       | 0                                                    | 9                                                     | 5.963                                                          | 662,56                                                 | 662,56                                                            |
| CA 12              | 9                                             | 0                                       | 0                                                    | 9                                                     | 6.592                                                          | 732,44                                                 | 732,44                                                            |
| CA 2               | 10                                            | 1                                       | 0                                                    | 9                                                     | 4.149                                                          | 414,90                                                 | 461,00                                                            |
| CA 1               | 11                                            | 1                                       | 0                                                    | 10                                                    | 5.838                                                          | 530,73                                                 | 583,80                                                            |
| CA 9               | 11                                            | 0                                       | 0                                                    | 11                                                    | 5.801                                                          | 527,36                                                 | 527,36                                                            |
| CA 3               | 12                                            | 0                                       | 0                                                    | 12                                                    | 6.925                                                          | 577,08                                                 | 577,08                                                            |
| CA 5               | 14                                            | 1                                       | 0                                                    | 13                                                    | 9.502                                                          | 678,71                                                 | 730,92                                                            |
| CA 15              | 14                                            | 4                                       | 0                                                    | 10                                                    | 6.452                                                          | 460,86                                                 | 645,20                                                            |
| CA 8               | 15                                            | 1                                       | 0                                                    | 14                                                    | 11.800                                                         | 786,67                                                 | 842,86                                                            |
| CA 13              | 16                                            | 2                                       | 0                                                    | 14                                                    | 7.575                                                          | 473,44                                                 | 541,07                                                            |
| CA 6               | 16                                            | 3                                       | 1                                                    | 13                                                    | 5.421                                                          | 338,81                                                 | 417,00                                                            |
| CA 7               | 16                                            | 1                                       | 0                                                    | 15                                                    | 12.081                                                         | 755,06                                                 | 805,40                                                            |
| CA 14              | 17                                            | 6                                       | 0                                                    | 11                                                    | 5.397                                                          | 317,47                                                 | 490,64                                                            |

a: Número de NPA incluidos en la guía farmacoterapéutica de algún hospital de la Comunidad Autónoma y disponibles, al menos, en otra Comunidad Autónoma al final del periodo de estudio.

b: Número de NPA en que la Comunidad Autónoma fue la primera en incluirlos en la guía farmacoterapéutica de alguno de sus hospitales.

c: Número de NPA en que la Comunidad Autónoma fue la primera y la única en incluirlos en la guía farmacoterapéutica de alguno de sus hospitales.

d: Número de NPA incluidos en la guía farmacoterapéutica de algún hospital de la Comunidad Autónoma con posterioridad a otras Comunidades Autónomas, calculado como la diferencia entre "a" y "b"

e: Suma de periodos de desfase para una Comunidad Autónoma "X", calculados éstos como la diferencia entre la fecha de primera inclusión de un NPA en la guía farmacoterapéutica de un hospital en la Comunidad Autónoma "pionera" y la fecha de inclusión en la guía farmacoterapéutica de un hospital de "X", en días.

f: Cociente entre los valores de la columna e y los NPA incluidos al finalizar el periodo de estudio.

g: : Cociente entre los valores de la columna e y los NPA incluidos con retraso respecto a otras Comunidades Autónomas al finalizar el periodo de estudio.

Fuente: Elaboración propia

## 4.2. Análisis de asociación bivariante

### 4.2.1. Análisis bivariante entre la variable dependiente y las variables cualitativas

Dado que las variables a contrastar eran mayoritariamente cualitativas, la prueba estadística más utilizada fue Chi cuadrado de Pearson (con corrección de Yates y Test exacto de Fisher). Mediante estas pruebas se trató de hallar potenciales asociaciones bivariantes entre la inclusión o no en la GFT y las variables que se detallan a continuación.

Los contrastes se aplicaron sobre la totalidad de los registros (n=798) en la mayor parte de los casos. En las variables relacionadas con efectividad y coste-efectividad, hubo valores perdidos en los casos en los que no se disponía de informe de evaluación del principio activo en alguna de las fuentes consultadas, aunque en las variables de valoración sintética, tanto de efectividad como de coste-efectividad, se dispuso de la totalidad de los datos.

#### ■ Inclusión en la GFT y variables de medida de efectividad

Se consideró tanto “efectividad global” (valoración global sintética, variable compuesta), como las variables de efectividad según cada una de las fuentes consultadas en el estudio. Tal y como se refleja en la Tabla 23, la variable que designa la valoración global sintética de la efectividad de los NPA estudiados fue la única, dentro de este primer grupo de variables, para la que se detectó una asociación estadísticamente significativa con el grado de inclusión en la GFT de los NPA. Para las otras cuatro variables, resultado del análisis de diversas fuentes bibliográficas y que fueron empleadas en la construcción de la valoración global de la efectividad, no se encontró significación estadística en su relación con la variable inclusión en la GFT.

Tabla 23

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y las variables que evalúan la efectividad

|                        | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|------------------------|-------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                        | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                      | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| Efectividad global     | 19,856                  | 1  | ,000                        | 19,228                     | 1  | ,000                        | ,000                          |
| Efectividad NICE       | 4,083                   | 1  | 0,043                       | 3,750                      | 1  | 0,053                       | 0,053                         |
| Efectividad Prescribir | 0,469                   | 1  | 0,493                       | 0,345                      | 1  | 0,557                       | 0,495                         |
| Efectividad PAM        | 1,651                   | 1  | 0,199                       | 1,461                      | 1  | 0,227                       | 0,855                         |
| Efectividad DARE       | 3,247                   | 1  | 0,072                       | 2,684                      | 1  | 0,101                       | 0,100                         |

Fuente: Elaboración propia

#### ■ Inclusión en la GFT y variables de medida de coste-efectividad

Se analizaron tanto la variable sintética “coste-efectividad global” (compuesta), como las variables de coste-efectividad según cada una de las fuentes consultadas en el estudio. La Tabla 24 muestra los resultados de la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con corrección por continuidad. Como indican los resultados del estadístico exacto de Fischer, se detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre la inclusión en la GFT de un NPA y su valoración global sintética con criterios de coste-efectividad, así como con las valoraciones elaboradas por NICE y las derivadas de la revisión de la literatura. Sin embargo, las variables que designan esta valoración por el Grupo GENESIS o el grupo australiano no lograron significación estadística.

Tabla 24

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y las variables que evalúan el coste-efectividad

|                              | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|------------------------------|-------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                              | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                      | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| Coste-efectividad global     | 4,600                   | 1  | 0,032                       | 4,261                      | 1  | 0,039                       | 0,036                         |
| Coste-efectividad NICE       | 16,000                  | 1  | ,000                        | 15,340                     | 1  | ,000                        | ,000                          |
| Coste-efectividad Literatura | 22,973                  | 1  | ,000                        | 21,875                     | 1  | ,000                        | ,000                          |
| Coste-efectividad Australia  | 0,075                   | 1  | 0,785                       | 0,033                      | 1  | 0,855                       | 0,855                         |
| Coste-efectividad GENESIS    | 0,766                   | 1  | 0,382                       | 0,620                      | 1  | 0,431                       | 0,383                         |

Fuente: Elaboración propia

#### ■ Inclusión en la GFT y presencia de AETS en cada Comunidad Autónoma

Se estudió la mayor o menor inclusión en la GFT en función de la presencia de AETS en la CA a la que pertenece el hospital. Los resultados se exponen en la Tabla 25.

Tabla 25

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y la presencia de agencia autonómica de evaluación de tecnologías sanitarias

|      | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|------|-------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|      | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                      | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| AETS | 6,321                   | 1  | 0,012                       | 5,968                      | 1  | 0,015                       | 0,013                         |

Fuente: Elaboración propia

Se detectó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de una AETS en una CA y la inclusión en la GFT de NPA en hospitales de dicha CA, ya que el valor de la significación asintótica bilateral es inferior a 0,05 en ambos casos.

#### ■ Inclusión en la GFT y participación en ensayo clínico

Se consideró la inclusión o no de un NPA en la GFT de un hospital según la participación del centro en algún ensayo clínico con la molécula evaluada (véase la Tabla 26).

La variable que designa la participación en ensayos clínicos con un NPA en el hospital y la que designa la inclusión de dicho NPA en el centro resultaron relacionadas de forma estadísticamente significativa, como lo denota el valor de significación asintótica bilateral próximo a cero.

Tabla 26

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y la participación en ensayos clínicos con el principio activo

|                       | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|-----------------------|-------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                       | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                      | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| <b>Ensayo Clínico</b> | 108,270                 | 1  | ,000                        | 106,749                    | 1  | ,000                        | ,000                          |

Fuente: Elaboración propia

#### ■ Inclusión en la GFT y designación como medicamento huérfano

Se consideró la inclusión o no de un NPA en la GFT de un hospital en función de su designación como medicamento huérfano por la EMA. Los resultados de las pruebas estadísticas aplicadas se exponen en la Tabla 27.

Tabla 27

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y la condición de medicamento huérfano

|                      | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|----------------------|-------------------------|----|-----------------------------|----------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                      | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                      | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| Medicamento huérfano | 86,241                  | 1  | ,000                        | 84,881                     | 1  | ,000                        | ,000                          |

Fuente: Elaboración propia

Se detectó la existencia de una relación entre la inclusión en la GFT de un NPA y su designación como medicamento huérfano, como demuestra un valor de la significación asintótica bilateral para la prueba de Chi cuadrado muy inferior a 0,05.

#### ■ Inclusión en la GFT y normativa autonómica de dispensación hospitalaria

Se puso a prueba la variable dependiente (inclusión en la GFT) frente a la variable que determina la existencia de una normativa autonómica de dispensación desde Servicios de Farmacia Hospitalaria de medicamentos de diagnóstico hospitalario, anterior a la regulación nacional del año 2012 (véase la Tabla 28).

Tabla 28

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y la existencia de normativa autonómica de dispensación hospitalaria

|                 | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad               |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|-----------------|-------------------------|----|-----------------------------|------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                 | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                                    | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| Dispensación DH | 1,240                   | 2  | 0,538                       | No aplicable por frecuencia <5 en celdas |    |                             |                               |

Fuente: Elaboración propia

Como demuestran los resultados expuestos en la Tabla 28, no se detectó relación estadísticamente significativa: la significación para la prueba de Chi cuadrado fue 10 veces superior a 0,05.

#### ■ Inclusión en la GFT y crisis

Se analizó la mayor o menor inclusión en la GFT de los hospitales de un NPA en función de la fecha en que obtuvo autorización de registro por parte de la AEMPS. Este momento se relaciona con el momento considerado como inicio de la crisis económica en España (antes o después del 31 de diciembre de 2007).

Los resultados de la significación asintótica bilateral para la prueba de Chi-cuadrado de Pearson denotaron una relación estadísticamente significativa entre el momento de autorización de registro por la AEMPS de un NPA, expresada como variable dicotómica, y la inclusión en la GFT de dicho fármaco (véase la Tabla 29).

Tabla 29

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson. Análisis de la relación entre la inclusión en la guía farmacoterapéutica y el momento de autorización de registro por la AEMPS

|                      | Chi-cuadrado de Pearson |    |                             | Corrección por continuidad               |    |                             | Estadístico exacto de Fischer |
|----------------------|-------------------------|----|-----------------------------|------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|
|                      | Valor                   | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Valor                                    | gl | Sig. asintótica (bilateral) | Sig. exacta (bilateral)       |
| Crisis antes/después | 6,550                   | 2  | 0,038                       | No aplicable por frecuencia <5 en celdas |    |                             |                               |

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fuente: Elaboración propia

---

#### 4.2.2. Análisis bivariante entre la variable dependiente y las variables cuantitativas

---

Se contrastó la variable dependiente cualitativa frente a las variables cuantitativas analizadas en el estudio: PIBpc de la CA, población de la CA, años hasta la adquisición de competencias autonómicas en sanidad, número de países de referencia con CRC referidos al NPA, número de indicaciones recogidas en su ficha técnica y tiempo desde autorización de registro por la AEMPS hasta la adquisición del NPA por el centro hospitalario.

En primer lugar, se analizaron las variables cuantitativas anteriormente enumeradas con objeto de obtener medidas de centralización y dispersión de las mismas en cada uno de los dos grupos determinados por la variable “incluido en la GFT”, así como una primera aproximación visual de comparación entre ambos grupos mediante la representación gráfica de la distribución de la variable independiente en los dos grupos.

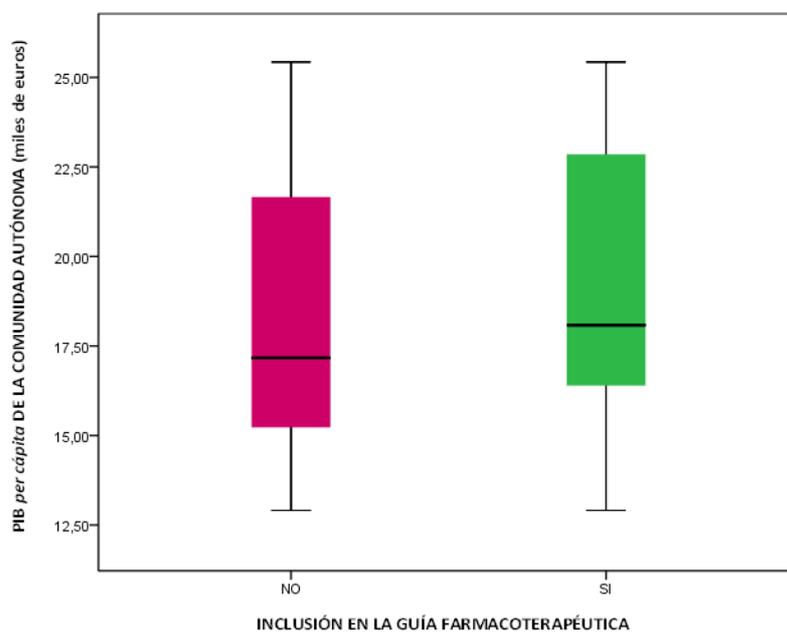
■ **Inclusión en la GFT y PIB *per cápita* de la CA** a la que pertenece el hospital, calculado como la media entre los valores de PIB *per cápita* para cada CA en los años 2000 y 2010 (extremos del periodo de estudio).

La estimación puntual del valor medio del PIBpc de la CA fue 1,19 miles de € superior en el grupo de NPA que finalmente fueron incluidos en la GFT.

Aunque se encuentran próximos, los IC 95% para el valor de la media no son superponibles entre los dos grupos, lo que hace probable que se encuentre alguna relación entre una cifra de PIBpc más elevada en una CA y una mayor tendencia a la inclusión en la GFT de los NPA estudiados. Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 30 y se representan en el Gráfico 15.

Gráfico 15

Distribución de los valores de PIBpc (miles de euros) en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica.



PIB: Producto interior bruto

Fuente: Elaboración propia

Tabla 30

PIBpc frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

| PIB pc (miles de €)  |          |       |                       |          |       |
|----------------------|----------|-------|-----------------------|----------|-------|
| Incluido en la GFT   |          |       | No incluido en la GFT |          |       |
| Media                |          | 19,33 | Media                 |          | 18,14 |
| IC para la media 95% | Superior | 19,70 | IC para la media 95%  | Superior | 18,50 |
|                      | Inferior | 18,96 |                       | Inferior | 17,78 |
| Varianza             |          | 13,25 | Varianza              |          | 14,35 |
| Desviación típica    |          | 3,64  | Desviación típica     |          | 3,79  |

Fuente: Elaboración propia

■ **Inclusión en la GFT y población de la CA** a la que pertenece el hospital, calculada como la media entre los valores del censo de población en los años 2001 y 2011 (aproximación a los extremos del periodo de estudio). Los resultados se muestran en el Gráfico 16 y la Tabla 31.

El valor medio de la población por CA fue superior en los “incluidos” con una diferencia de 462.296,91 habitantes respecto de los “no incluidos”. A pesar de este resultado, los IC 95% para la media en ambos grupos son superponibles, en la parte inferior del grupo incluidos y la parte superior del contrario; lo que no favorece la probabilidad de encontrar diferencias en la distribución de los valores poblacionales en los análisis de asociación posteriores.

Tabla 31

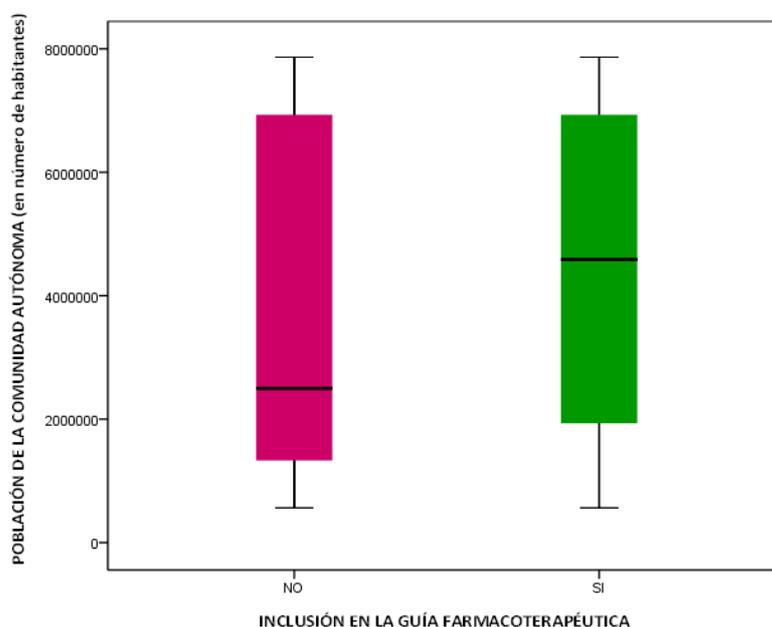
Población frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

| <b>Población (habitantes)</b> |          |                  |
|-------------------------------|----------|------------------|
| <b>Incluido en la GFT</b>     |          |                  |
| Media                         |          | 4.161.752,74     |
| IC para la media 95%          | Superior | 4.413.092,25     |
|                               | Inferior | 3.910.413,22     |
| Varianza                      |          | $6,12 * 10^{12}$ |
| Desviación típica             |          | 2.475.258,85     |
| <b>No incluido en la GFT</b>  |          |                  |
| Media                         |          | 3.699.455,83     |
| IC para la media 95%          | Superior | 3.947.008,09     |
|                               | Inferior | 3.451.903,57     |
| Varianza                      |          | $6,71 * 10^{12}$ |
| Desviación típica             |          | 2.590.249,72     |

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 16

Distribución de valores de población en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica



Fuente: Elaboración propia

■ **Inclusión en la GFT y las competencias autonómicas en materia sanitaria**, calculado como los años transcurridos desde 1981 (momento en que se transfieren dichas competencias a la primera CA) y el momento de transferencia en cada una de las CCAA a la que pertenecen los hospitales.

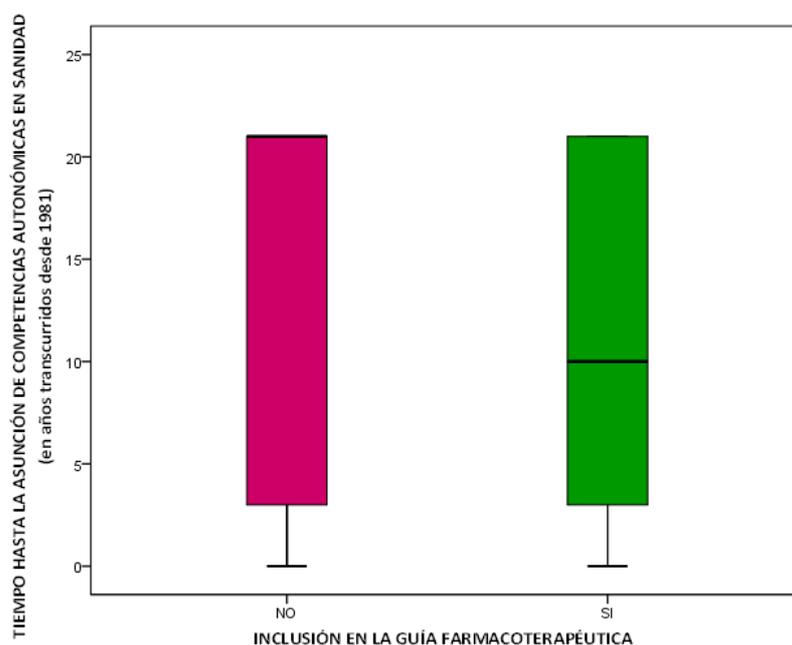
Para lograr mayor versatilidad en su manejo posterior dentro de los modelos, se decidió describir la variable que designa la adquisición de competencias de dos formas diferentes: como cualitativa dicotómica, estableciendo el corte en el 1 de enero de 2002 y dividiendo a las CCAA en “competencias previas o posteriores a 2002”, y como variable cuantitativa.

Como se muestra en la Tabla 32, los parámetros de centralización para el número de años transcurridos hasta la asunción de competencias en sanidad son superiores en el grupo de los “no incluidos”, con un incremento de 1,86 años respecto al grupo “incluidos”.

En el Gráfico 17 se aprecia claramente la diferencia entre los valores de la mediana de tiempo en ambos grupos, representado por una línea negra horizontal, con valores de 21 años para los “no incluidos” y 10 años en el caso contrario. En el grupo de los no incluidos la mediana (21 años) se superpone con el valor máximo, esto es debido a que 10 de las 17 CCAA no recibieron la transferencia de competencias autonómicas en materia sanitaria hasta 2002, esto es 21 años después de 1981. Por tanto, un elevado porcentaje (casi un 60%) de los registros manejados pertenecen a CCAA con un valor para esta variable igual a 21 años; además, éste se corresponde necesariamente con el máximo valor de esta variable ya que el 1 de enero de 2002 fue el plazo máximo fijado para las transferencias.

Gráfico 17

Distribución de valores de años transcurridos (desde 1981) hasta la adquisición de competencias en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica



Fuente: Elaboración propia

Tabla 32

Años hasta adquisición de competencias frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

| Años transcurridos desde 1981 hasta la asunción de competencias autonómicas en materia de gestión sanitaria. |          |       |                       |          |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------|-----------------------|----------|-------|
| Incluido en la GFT                                                                                           |          |       | No incluido en la GFT |          |       |
| Media                                                                                                        |          | 11,37 | Media                 |          | 13,23 |
| IC para la media 95%                                                                                         | Superior | 12,22 | IC para la media 95%  | Superior | 14,03 |
|                                                                                                              | Inferior | 10,52 |                       | Inferior | 12,44 |
| Varianza                                                                                                     |          | 69,98 | Varianza              |          | 69,16 |
| Desviación típica                                                                                            |          | 8,37  | Desviación típica     |          | 8,32  |

Fuente: Elaboración propia

■ **Inclusión en la GFT y la existencia de contratos de riesgo compartido en otros países,** calculado como un índice elaborado a partir de la existencia en hasta cuatro países de CRC para el acceso al NPA (1 punto por país, oscila de 0 a 4).

La estimación del valor medio del índice resultó menor en el grupo de los “no incluidos” con una disminución de 0,82 respecto de dicho valor en “incluidos”. Los IC95% resultaron no superponibles, con una diferencia de 0,6 puntos entre el límite superior en “no incluidos” y el límite inferior en “incluidos” (véase la Tabla 33).

Tabla 33

Existencia de contratos de riesgo compartido en otros países frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

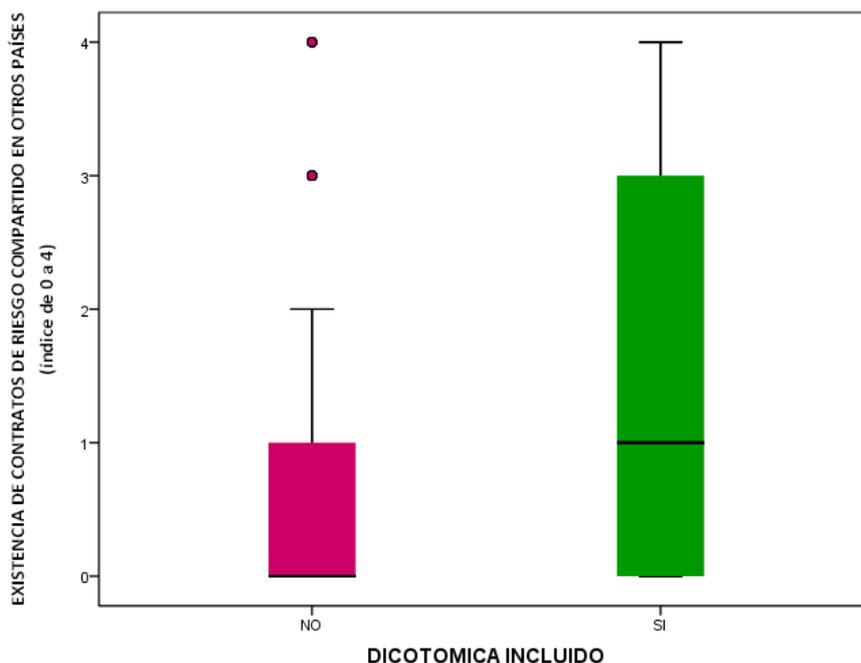
| Existencia de contratos de riesgo compartido en otros países |          |      |                       |          |       |
|--------------------------------------------------------------|----------|------|-----------------------|----------|-------|
| Incluido en la GFT                                           |          |      | No incluido en la GFT |          |       |
| Media                                                        |          | 1,54 | Media                 |          | 0,72  |
| IC para la media 95%                                         | Superior | 1,68 | IC para la media 95%  | Superior | 0,81  |
|                                                              | Inferior | 1,41 |                       | Inferior | 0,63  |
| Varianza                                                     |          | 1,74 | Varianza              |          | 0,90  |
| Desviación típica                                            |          | 1,32 | Desviación típica     |          | 0,949 |

Fuente: Elaboración propia

Existe una dispersión de los datos considerable, como lo reflejan los valores de las desviaciones típicas y la representación de algunos *outliers* en el Gráfico 18, especialmente entre los “no incluidos”.

Gráfico 18

Distribución del número de contratos de riesgo compartido en otros países en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica



Fuente: Elaboración propia

■ **Inclusión en la GFT y número de indicaciones recogidas en la ficha técnica de los medicamentos analizados.**

El valor medio del número de indicaciones en la ficha técnica fue superior en el caso de los NPA incluidos en la GFT, con una diferencia de 0,63 respecto de los “no incluidos” (véase la Tabla 34). A pesar del estrecho margen de diferencia, los IC95% para este parámetro no convergen y los valores de las medianas se ven claramente distanciados en el Gráfico 19. Esto favorece la probabilidad de asociación positiva entre el mayor número de indicaciones y la mayor inclusión de un medicamento en las GFT de los centros encuestados.

Tabla 34

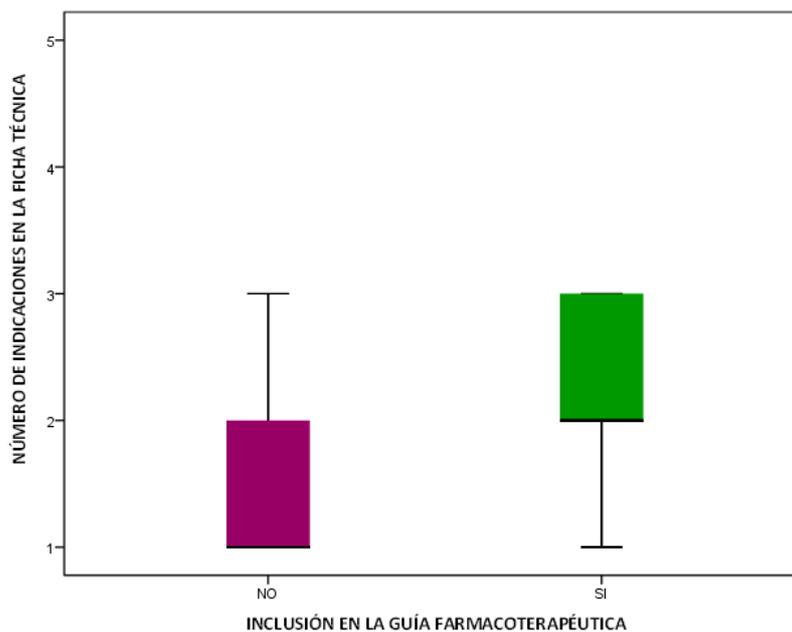
Número de indicaciones en la ficha técnica frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

| Número de indicaciones en la ficha técnica |          |                       |                      |          |      |
|--------------------------------------------|----------|-----------------------|----------------------|----------|------|
| Incluido en la GFT                         |          | No incluido en la GFT |                      |          |      |
| Media                                      | 2,23     | Media                 | 1,60                 |          |      |
| IC para la media 95%                       | Superior | 2,31                  | IC para la media 95% | Superior | 1,53 |
|                                            | Inferior | 2,15                  |                      | Inferior | 1,68 |
| Varianza                                   | 0,65     | Varianza              | 0,63                 |          |      |
| Desviación típica                          | 0,81     | Desviación típica     | 0,79                 |          |      |

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 19

Distribución de valores correspondientes al número de indicaciones en la ficha técnica en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica



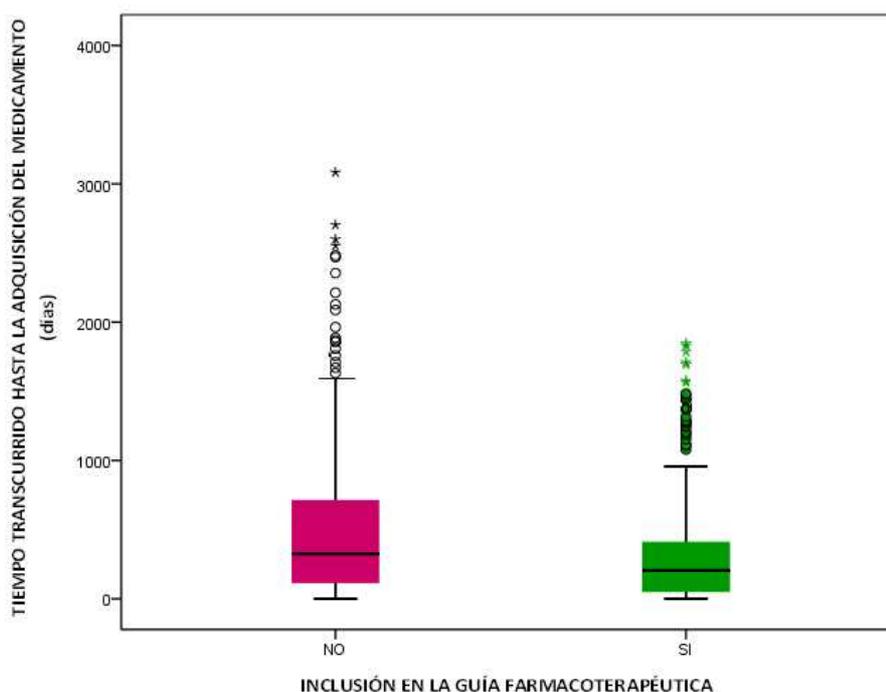
Fuente: Elaboración propia

■ **Inclusión en la GFT y tiempo hasta la adquisición del NPA** por el centro hospitalario, calculado como el número de días transcurridos desde la autorización de registro por la AEMPS y la fecha de primera adquisición de un determinado NPA por el hospital.

La media de días transcurridos hasta la adquisición fue claramente inferior en los NPA que se incluyeron en las GFT que en los que no lo hicieron, con una disminución de 204,63 días (véase la Tabla 35). Los IC 95% para la media no se superponen, existiendo una diferencia entre los límites superior de uno e inferior de otro de 97,88 días. Sin embargo, cabe señalar la amplia dispersión de datos obtenida en el análisis con valores para las desviaciones típicas elevados, representados en el Gráfico 20 como amplias nubes de puntos o comprendidas dentro de los diagramas de cajas. Esta variabilidad en los resultados apunta a cierta improbabilidad para encontrar diferencias significativas en la distribución del tiempo hasta la adquisición de los NPA en función de la inclusión o no en la GFT.

Gráfico 20

Distribución de valores del tiempo transcurrido hasta la adquisición en función de la inclusión en la guía farmacoterapéutica



Fuente: Elaboración propia

Tabla 35

Tiempo transcurrido hasta la adquisición frente a inclusión en la guía farmacoterapéutica. Medidas de centralización y dispersión

| Tiempo hasta adquisición (días) |                   |                       |                      |          |        |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------|--------|
| Incluido en la GFT              |                   | No incluido en la GFT |                      |          |        |
| Media                           | 313,86            | Media                 | 518,49               |          |        |
| IC para la media 95%            | Superior          | 351,51                | IC para la media 95% | Superior | 587,60 |
|                                 | Inferior          | 276,22                |                      | Inferior | 449,39 |
| Varianza                        | $1,37 \cdot 10^5$ | Varianza              | $3,46 \cdot 10^5$    |          |        |
| Desviación típica               | 370,26            | Desviación típica     | 588,48               |          |        |

Fuente: Elaboración propia

Por último, a pesar de tratarse de una muestra con tamaño considerable (798 registros, mayor de 100, en cualquier caso), se consideró adecuado evaluar la normalidad de la misma antes de decidir qué prueba de contraste emplear con las variables anteriormente descritas. Para ello, con ayuda del programa informático SPSS Statistics versión 19.0, se aplicaron las pruebas de normalidad de *Kolmogorov-Smirnoff* y *Shapiro-Wilk*.

En todas las variables analizadas, la significación estadística obtenida para ambas pruebas fue inferior a 0,05. Esto significa que no se puede asumir que las variables entre los grupos que determina la variable cualitativa sigan una distribución normal; por ello debemos recurrir a pruebas no paramétricas para evaluar las asociaciones.

Empleando nuevamente las herramientas del programa estadístico SPSS 19.0 para contraste de hipótesis con pruebas no paramétricas, concretamente la prueba *U de Mann-Whitney*, se obtuvieron los resultados expuestos en la Tabla 36.

El valor obtenido para la significación asintótica (bilateral) fue próximo a cero, inferior, por tanto a 0,05 para las seis variables analizadas. Esto nos permite rechazar la hipótesis nula, es decir, permite afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las medias de los valores de esas seis variables entre los grupos de “incluidos” y “no

incluidos". Por tanto, podemos afirmar que existen asociaciones estadísticamente significativas entre el grado de inclusión de un determinado NPA y el PIBpc de la CA a la que pertenece el hospital; la población de la CA a la que pertenece el hospital; los años transcurridos hasta la adquisición de competencias en sanidad por la CA a la que pertenece el hospital; el número de países en los que existen CRC con el NPA; el número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del NPA y el número de días transcurridos desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la adquisición del NPA por el centro hospitalario.

Tabla 36

Estadísticos de contraste, resultado de pruebas no paramétricas. Variable de agrupación: inclusión en la guía farmacoterapéutica

|                                                 | PIBpc <sup>a</sup> | POBLACIÓN <sup>b</sup> | COMPETENCIAS <sup>c</sup> | CRC <sup>d</sup> | INDICACIONES <sup>e</sup> | T. ADQUISICIÓN <sup>f</sup> |
|-------------------------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------------|
| <b>U de Mann-Whitney</b>                        | 62.393,000         | 70.392,000             | 69.537,000                | 50.563,500       | 47.729,500                | 42.220,500                  |
| <b>W de Wilcoxon</b>                            | 152.069,000        | 160.068,000            | 140.037,000               | 140.239,500      | 137.405,500               | 112.345,500                 |
| <b>Z</b>                                        | -5,231             | -2,758                 | -3,175                    | -9,315           | -10,383                   | -4,326                      |
| <b>Significación<br/>asintótica (bilateral)</b> | ,000               | ,006                   | ,001                      | ,000             | ,000                      | ,000                        |

a: Producto interior bruto *per cápita* de la Comunidad Autónoma

b: Número de habitantes censados en la Comunidad Autónoma

c: Años transcurridos, desde 1981, hasta la asunción de competencias en materia de gestión sanitaria por la Comunidad Autónoma

d: Existencia de contratos de riesgo compartido con el principio activo en otros países (índice de 0 a 4)

e: Número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento

f: Tiempo transcurrido desde la autorización de registro por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hasta la adquisición del principio activo por el hospital

Fuente: Elaboración propia

### 4.3. Análisis de relaciones causales

#### 4.3.1. Regresión logística binomial

##### 4.3.1.1. Regresión logística binomial. Modelo 1

El primer modelo elegido es el resultado de la propuesta de integración de las cinco variables relacionadas con las hipótesis enunciadas en el apartado correspondiente a material y método y las variables cuantitativas que determinan, por un lado, el número de indicaciones en la ficha técnica de un NPA y, por otro, el PIBpc de la CA (véase la Tabla 37).

Tabla 37

Variables propuestas para su inclusión en la ecuación del Modelo 1 de regresión logística binomial

| Variables                 | Descripción de la variable                                                                                                  | Etiquetas de datos                                   |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>ENSAYO CLÍNICO</b>     | Participación en un ensayo clínico con el principio activo en el centro hospitalario                                        | 0: no<br>1: sí                                       |
| <b>EFFECTIVIDAD</b>       | Efectividad sintética global del principio activo                                                                           | 0: no claramente efectivo<br>1: efectividad positiva |
| <b>COSTE-EFFECTIVIDAD</b> | Relación coste-efectividad sintética global del principio activo                                                            | 0: no claramente aceptable<br>1: aceptable           |
| <b>AETS</b>               | Presencia de una AETS en la CA a la que pertenece el hospital                                                               | 0: no<br>1: sí                                       |
| <b>CRC</b>                | Países en los que está definido un acuerdo de riesgo compartido para el acceso al NPA, calculado sobre un total de 4 países | Número de países                                     |
| <b>INDICACIONES</b>       | Número de indicaciones recogidas en la ficha técnica durante el periodo de estudio                                          | Número de indicaciones                               |
| <b>PIBpc</b>              | PIBpc de la CA, calculado como la media de las cifras obtenidas en los extremos del periodo de estudio                      | Miles de euros                                       |

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

CRC: Contratos de Riesgo Compartido

PIBpc de la CA: Producto Interior Bruto *per cápita* de la Comunidad Autónoma

Fuente: Elaboración propia

Inicialmente se manejaron un total de 798 registros, correspondientes a los resultados de 42 hospitales encuestados sobre 19 NPA. Tras la construcción del modelo, se llevó a cabo un análisis de registros con objeto de eliminar los *outliers*, identificándolos a través de la tabla de residuos por casos. Se excluyeron del análisis los casos con “residuos estudentizados mayores que 2,000”. Los resultados expuestos en este subapartado se corresponden con los resultados obtenidos al aplicar el modelo sobre los 791 registros “depurados”.

En la Tabla 38 se detallan los resultados obtenidos al estimar la regresión con el modelo, se muestran únicamente los resultados del cuarto y último paso. En las columnas se exponen los coeficientes de regresión (B), los odds-ratios de dichos coeficientes Exp(B), junto con el intervalo de confianza al 95% para los mismos, así como el grado de significatividad, de las variables contempladas en la ecuación.

Tabla 38

Variables introducidas en la ecuación del Modelo 1 de regresión logística binomial

|        |                       | B      | E.T. | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) | I.C. 95% para<br>EXP(B) |       |
|--------|-----------------------|--------|------|--------|----|------|--------|-------------------------|-------|
| Paso 4 | <b>ENSAYO CLÍNICO</b> | 1,164  | ,184 | 39,941 | 1  | ,000 | 3,201  | 2,232                   | 4,593 |
|        | <b>INDICACIONES</b>   | ,676   | ,104 | 42,450 | 1  | ,000 | 1,967  | 1,605                   | 2,411 |
|        | <b>PIBpc</b>          | ,071   | ,024 | 9,151  | 1  | ,002 | 1,074  | 1,025                   | 1,124 |
|        | <b>CRC</b>            | ,480   | ,080 | 35,829 | 1  | ,000 | 1,617  | 1,381                   | 1,892 |
|        | <b>Constante</b>      | -3,650 | ,503 | 52,603 | 1  | ,000 | ,026   |                         |       |

Variable(s) introducida(s) en el paso 1: INDICACIONES

Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ENSAYO CLÍNICO

Variable(s) introducida(s) en el paso 3: CRC

Variable(s) introducida(s) en el paso 4: PIBpc

Fuente: Elaboración propia

De las siete variables inicialmente propuestas, tan sólo cuatro fueron finalmente incluidas: las correspondientes a la realización de ensayos clínicos en el centro hospitalario, a la

existencia de CRC en los países de referencia, al número de indicaciones presentes en la ficha técnica del mismo y al PIBpc de la CA.

La primera variable introducida en el modelo fue la relacionada con el número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento, incorporándose ésta con signo positivo. Por tanto, aunque para la evaluación de efectividad y coste-efectividad se hizo referencia siempre a la primera indicación y a que una inclusión en la GFT se interpretaba como positiva para dicha primera indicación, independientemente de las que vinieran detrás (salvo que expresamente se indicara lo contrario), se observó que cuantas más indicaciones estén autorizadas para un determinado NPA, mayor será la probabilidad de que éste sea incluido en la GFT de un hospital. Empleando el valor de Exp (B) mediante la fórmula  $[(\text{Exp}(B)-1) \times 100]$ , se deduce que por cada indicación adicional, la probabilidad de inclusión en la GFT se incrementa en un 96,7%.

En segundo lugar, se incorporó al modelo la variable relacionada con la participación del hospital en ensayos clínicos con la molécula. El signo del coeficiente es, al igual que en el caso anterior, positivo. El valor obtenido para Exp(B) indica que la realización de ensayos clínicos con un determinado principio activo en el hospital aumenta la probabilidad de que dicho principio activo sea incluido en la GFT del mismo en un 220,1 %  $[(3,201-1) \times 100]$ .

En tercer lugar, también con signo positivo, el número de CRC con el principio activo en los países de referencia se introdujo en el modelo con un coeficiente de 0,480. Considerando el resultado para Exp (B), de 1,617, se deduce que por cada punto adicional obtenido en la variable “contratos de riesgo compartido”, la probabilidad de inclusión en la GFT se ve incrementada en un 61,7%.

Por último, el PIBpc de la CA, se relacionó con una probabilidad de inclusión de un NPA en un centro de dicha CA, tanto mayor cuanto más alto fuera el valor de PIBpc. Concretamente, por cada tramo de mil euros en que se incrementara el valor de PIBpc, la inclusión de un NPA sería un 7,4% más probable.

La constante expresa el valor de la variable dependiente, en este caso logit, cuando el resto de valores presentes en la ecuación es cero. Según Cea D´Ancona “lo habitual es que su valor no sea interpretable... el que sea de interés es la excepción y no la regla” (Cea D´Ancona, 2004).

En la Tabla 39 se exponen las variables propuestas que han sido excluidas de la ecuación por el sistema al considerarlas estadísticamente no significativas (véase la columna Sig. con valores >0,05).

Tabla 39

Variables excluidas de la ecuación del Modelo 1 de regresión logística binomial

|        |           | Puntuación         | gl    | Sig. |
|--------|-----------|--------------------|-------|------|
| Paso 4 | Variables | EFFECTIVIDAD       | ,515  | ,473 |
|        |           | COSTE-EFFECTIVIDAD | 2,038 | ,153 |
|        |           | AETS               | ,113  | ,737 |

Fuente: Elaboración propia

La ecuación construida con las variables introducidas en el Modelo 1 se expresaría como:

$$\text{logit (Y)} = -3,650 + 0,676 * \text{INDICACIONES} + 1,164 * \text{ENSAYOS CLÍNICOS} + 0,480 * \text{CRC} + 0,071 * \text{PIBpc}$$

Tomando como ejemplo un NPA con 4 indicaciones registradas, en un centro que hubiera participado en un ensayo clínico con la molécula, con CRC en 3 países y un PIBpc de 17,1 miles €, el valor de logit sería de 2,8721.

El valor de logit corresponde al logaritmo del cociente entre la probabilidad de inclusión y su probabilidad complementaria. Por tanto, para hallar el valor de dicha probabilidad debe resolverse la siguiente expresión (Mc Fadden)

$$P(Y = 1) = \frac{e^{\text{logit}}}{(1 + e^{\text{logit}})}$$

Sustituyendo el valor de logit obtenido en la expresión de transformación exponencial de Mc Fadden, la probabilidad de inclusión en la GFT del ejemplo propuesto es del 94,6%.

$$P(Y = 1) = \frac{e^{2,8721}}{(1 + e^{2,8721})}$$

Tal y como se ilustra en los siguientes párrafos, se aplicaron tres pruebas para evaluar la significatividad del modelo global, la proporción de varianza explicada por el modelo y la bondad de ajuste del mismo.

***Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo.***

Esta prueba evalúa la hipótesis nula de que todos los coeficientes de la ecuación incluidos en el modelo sean cero (excepto la constante). El estadístico Chi cuadrado para este contraste es la diferencia entre el valor -2LL para el modelo con sólo la constante y el valor -2LL para el modelo actual (véase la Tabla 40).

Tabla 40

Resultados de la prueba ómnibus sobre los coeficientes del Modelo 1 de regresión logística binomial (paso 4º)

|         |        | Chi cuadrado | gl | Sig. |
|---------|--------|--------------|----|------|
| Paso 4º | Paso   | 9,217        | 1  | ,002 |
|         | Bloque | 249,588      | 4  | ,000 |
|         | Modelo | 249,588      | 4  | ,000 |

Fuente: Elaboración propia

De esta forma, el valor obtenido para Chi cuadrado indica que el modelo empírico reduce el valor de  $-2LL$  del modelo empleando sólo la constante, además, como se refleja en la columna Sig., de una forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Este resultado nos permite afirmar que el modelo es estadísticamente significativo: el modelo con cuatro variables predictoras es significativamente mejor que el modelo sin variables.

#### ***Coefficientes de determinación (R2) de Cox y Snell y de Nagelkerke***

Estos parámetros expresan, en tanto por uno, la proporción de la variación explicada por el modelo. Idealmente estos valores deberían aproximarse a la unidad, sin embargo es habitual que no sobrepasen el valor de 0,3.

Los valores obtenidos para las pruebas R2 de Cox y Snell y R2 de Nagelkerke en el segundo y último paso fueron de 0,271 y 0,361 respectivamente. La introducción de las variables de control mejoraron los resultados de estas pruebas en los pasos sucesivos (1 a 4).

#### ***Prueba de Hosmer y Lemershow***

Se trata de un test de evaluación de la bondad del ajuste del modelo construido. Se basa en calcular, para cada una de las observaciones del conjunto de datos, las probabilidades de la variable dependiente que predice el modelo, ordenarlas, agruparlas y compararlas con los valores reales observados mediante la prueba Chi cuadrado.

Los resultados de esta prueba, representados en la Tabla 41, permiten afirmar que el ajuste del modelo es bueno. La no significatividad estadística impide rechazar la hipótesis nula  $H_0$ , lo que significa que las diferencias detectadas entre los valores observados y predichos no son significativas.

Tabla 41

Resultados de la prueba de Hosmer y Lemershow sobre el Modelo 1 de regresión logística binomial (paso 4º)

| Paso | Chi cuadrado | gl | Sig.  |
|------|--------------|----|-------|
| 4    | 5,542        | 8  | 0,698 |

Fuente: Elaboración propia

Al tratarse de un modelo predictivo, otro aspecto a evaluar en la ecuación de regresión es la concordancia de los valores observados con los estimados por el modelo, es decir, de su eficacia predictiva. En los párrafos siguientes se exponen los resultados obtenidos en esta evaluación del modelo a través de la tabla de clasificación 2x2 (también conocidas como de predicción) y de las tres medidas de asociación más comúnmente utilizadas en el análisis de dichas tablas.

El porcentaje global de aciertos del modelo construido es del 74,7 % de la muestra total. Sin embargo, la capacidad predictiva para los “ceros” (no incluidos) es claramente superior que para los “unos” (incluidos) con 80,0% frente al 68,8% de pronósticos acertados en cada uno de los grupos (véase la Tabla 42).

Tabla 42

Tabla de clasificación 2x2. Valores observados y pronosticados por el Modelo 1 de regresión logística binomial

|        |                    | Valores Observados |     |     | Valores Pronosticados |            |
|--------|--------------------|--------------------|-----|-----|-----------------------|------------|
|        |                    | INCLUIDO en la GFT |     | NO  | SI                    | % correcto |
| Paso 4 | INCLUIDO en la GFT | NO                 | 333 | 83  | 80,0                  |            |
|        |                    | SI                 | 117 | 258 | 68,8                  |            |
|        |                    | % global           |     |     | 74,7                  |            |

a. El valor de corte es ,500

Fuente: Elaboración propia

A continuación se calculan los tres índices de eficacia predictiva más empleados en la regresión logística: *Phi-p*, *Lambda-p* y *Tau-p*. Antes de presentar los resultados de cada uno de ellos, en la Tabla 43 se expone un esquema de la tabla de clasificación con objeto de facilitar la comprensión de las ecuaciones presentadas posteriormente.

Tabla 43  
Representación esquemática de la tabla de clasificación 2x2

| Valores Observados |   | Valores Pronosticados |       |               |
|--------------------|---|-----------------------|-------|---------------|
|                    |   | Incluido en la GFT    |       | Total         |
|                    |   | 0                     | 1     |               |
| INCLUIDO en la GFT | 0 | a                     | b     | a + b         |
|                    | 1 | c                     | d     | c + d         |
| Total              |   | a + c                 | b + d | a + b + c + d |

Fuente: Hutter, 2012

#### Índice *Phi-p*:

La definición de este estadístico se emplea como una medida de “similaridad” de los casos que han sido correcta o incorrectamente clasificados. El resultado depende de la relación entre aciertos y errores y de los valores situados en los márgenes de la tabla, tanto en filas, como en columnas. Los valores posibles oscilan entre +1 (si todos los casos han sido correctamente predichos por el modelo estimado) y -1 (si ninguno de los casos ha sido correctamente predicho por el modelo estimado):

$$\phi_p = \frac{(ad - bc)}{\sqrt{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)}} = 0,493$$

El signo positivo del resultado indica una tendencia a la predicción “exitosa”, ya que significa que los aciertos en el pronóstico (celdas a y d) superan a los errores (celdas b y c). En este caso, si bien la cifra es positiva, su proximidad a “0” pone en duda la utilidad del modelo en la predicción ya que los aciertos podrían estar relacionados con el azar.

Elevando este valor al cuadrado  $[(0,493)^2 = 0,243]$  el resultado se interpreta como una medida de la reducción proporcional del error; en este caso el modelo ayuda a reducir el error de predicción de la variable dependiente en un 24,3%.

### **Índice Lambda-p:**

Este estadístico, basado en la medida de la reducción proporcional del error, propuesto por primera vez por Ohlin y Duncan en 1949, se define a partir de los valores máximos de la conjunción de casillas en una tabla:

$$\lambda_p = \frac{\text{máx}(a, b) + \text{máx}(c, d) + \text{máx}(a, c) + \text{máx}(b, d)}{2(a + b + c + d)} - \frac{\text{máx}(a + c, b + d) + \text{máx}(a + b, c + d)}{2(a + b + c + d)} = 0,200$$

La aplicación del modelo supone una reducción proporcional del error del 20,0 % (resultado en consonancia con lo calculado elevando el índice Phi-p al cuadrado).

### **Índice Tau-p**

Otra medida de eficacia predictiva es la propuesta por Menard en 1995, resultado de dividir la diferencia entre el número esperado y el número real de errores (Nee y Nre respectivamente), entre el número esperado de errores.

$$N_{ee} = \frac{(a + b) \times (c + d)}{(a + b) + (c + d)} \times 2 = 394,437$$

$$N_{re} = c + b = 200$$

Cálculo de Tau-p

$$\tau_p = \frac{N^{\circ} \text{ esperado de errores} - N^{\circ} \text{ real de errores}}{N^{\circ} \text{ esperado de errores}} = 0,493$$

Este valor del índice Tau-p significa que el modelo reduce el error de clasificación de los medicamentos como incluidos o no incluidos en la GFT en casi la mitad, concretamente en un 49,3%.

### ***Resumen de Modelo 1***

---

Se llevó a cabo un modelo de regresión logística binomial con objeto de identificar posibles factores relacionados con la inclusión de innovaciones oncológicas en las GFT de los hospitales. El modelo resultante comprende cuatro variables, todas ellas incorporadas con signo positivo al modelo. El mayor número de indicaciones en la ficha técnica de un medicamento, la participación del centro en un ensayo clínico con dicho medicamento, el mayor número de países de referencia con CRC con el principio activo y el mayor PIBpc de una CA son factores que favorecen la inclusión de un medicamento en la GFT de un hospital de la CA en cuestión. La significatividad del modelo global, la proporción de varianza explicada por el modelo y la bondad de ajuste del mismo fueron buenos. El modelo presentó gran utilidad predictiva, con un porcentaje global de casos correctamente clasificados de casi el 75%.

---

#### 4.3.1.2. Regresión logística binomial. Modelo 2

El segundo modelo elegido se construyó tomando como base las hipótesis enunciadas (con sus cinco variables correspondientes) y añadiendo a éstas dos variables que *a priori* se consideró que podían ejercer una importante influencia sobre el grado de inclusión: la condición de medicamento huérfano y el momento de autorización de registro respecto al correspondiente al comienzo de la crisis económica (año 2008). En la propuesta de modelo, estas siete variables se integraron con las dos variables cuantitativas relacionadas con el número de indicaciones en la ficha técnica de un NPA y el PIBpc de la CA (véase la Tabla 44).

Tabla 44

Variables propuestas para su inclusión en la ecuación del Modelo 2 de regresión logística binomial

| Variables                                    | Descripción de la variable                                                                                                  | Etiquetas de datos                                                  |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>ENSAYO CLÍNICO</b>                        | Participación en un ensayo clínico con el principio activo en el centro hospitalario                                        | 0: no<br>1: sí                                                      |
| <b>EFFECTIVIDAD</b>                          | Efectividad sintética global del principio activo                                                                           | 0: no claramente efectivo<br>1: efectividad positiva                |
| <b>COSTE-EFFECTIVIDAD</b>                    | Relación coste-efectividad sintética global del principio activo                                                            | 0: no claramente aceptable<br>1: aceptable                          |
| <b>AETS</b>                                  | Presencia de una AETS en la CA a la que pertenece el hospital                                                               | 0: no<br>1: sí                                                      |
| <b>CRC</b>                                   | Países en los que está definido un acuerdo de riesgo compartido para el acceso al NPA, calculado sobre un total de 4 países | Número de países                                                    |
| <b>Designación como MEDICAMENTO HUÉRFANO</b> | Designación como medicamento huérfano por la EMA                                                                            | 0: no<br>1: sí                                                      |
| <b>CRISIS</b>                                | Autorización de registro por la AEMPS respecto al año 2008                                                                  | 0: anterior a 31 diciembre 2007<br>1: posterior a 31 diciembre 2007 |
| <b>INDICACIONES</b>                          | Número de indicaciones recogidas en la ficha técnica durante el periodo de estudio                                          | Número de indicaciones                                              |
| <b>PIBpc</b>                                 | PIBpc de la CA, calculado como la media de las cifras obtenidas en los extremos del periodo de estudio                      | Miles de euros                                                      |

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

PIBpc de la CA: Producto Interior Bruto *per cápita* de la Comunidad Autónoma

EMA: *European Medicines Agency*

NPA: Nuevo Principio Activo

CRC: Contratos de Riesgo Compartido

Fuente: Elaboración propia

Inicialmente se manejaron un total de 798 registros, correspondientes a los resultados de 42 hospitales encuestados sobre 19 NPA. Tras la construcción del modelo, se llevó a cabo un análisis de registros con objeto de eliminar los *outliers*, identificándolos a través de la tabla de residuos por casos. Se excluyeron del análisis los 20 casos con “residuos estudentizados mayores que 2,000”. Los resultados expuestos a continuación son los derivados del análisis de los 778 casos restantes “depurados”.

De las nueve variables inicialmente propuestas fueron incluidas en la ecuación únicamente cinco. En la Tabla 45 se exponen los resultados obtenidos al estimar la regresión de forma automática (por pasos) para cada una de estas variables.

Tabla 45

VARIABLES INTRODUCIDAS EN LA ECUACIÓN DEL MODELO 2 DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINOMIAL

|                     |                | B      | E.T. | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) | I.C. 95% para EXP(B) |       |
|---------------------|----------------|--------|------|--------|----|------|--------|----------------------|-------|
| Paso 5 <sup>b</sup> | ENSAYO CLÍNICO | ,824   | ,204 | 16,345 | 1  | ,000 | 2,280  | 1,529                | 3,400 |
|                     | HUÉRFANO       | -1,778 | ,233 | 58,076 | 1  | ,000 | ,169   | ,107                 | ,267  |
|                     | INDICACIONES   | ,659   | ,114 | 33,656 | 1  | ,000 | 1,932  | 1,547                | 2,413 |
|                     | CRC            | ,869   | ,115 | 57,232 | 1  | ,000 | 2,384  | 1,903                | 2,985 |
|                     | PIBpc          | ,100   | ,026 | 14,844 | 1  | ,000 | 1,106  | 1,051                | 1,164 |
|                     | Constante      | -3,847 | ,554 | 48,215 | 1  | ,000 | ,021   |                      |       |

Variable(s) introducida(s) en el paso 1 : INDICACIONES

Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ENSAYO CLÍNICO

Variable(s) introducida(s) en el paso 3: .CRC

Variable(s) introducida(s) en el paso 4: HUÉRFANO

Variable(s) introducida(s) en el paso 5: PIBpc

Fuente: Elaboración propia

La primera variable introducida en el modelo, con signo positivo y un coeficiente B de 0,659, fue el número de indicaciones en la ficha técnica. Cada indicación adicional aumenta la probabilidad de inclusión del principio activo en un 93,2%. En segundo lugar, la participación del hospital en ensayos clínicos con la molécula, favorecería la inclusión de la misma en la GFT

del centro incrementando las posibilidades en un 128,0%. El número de países en los que existen CRC referidos al principio activo fue incorporada en tercer lugar; cada aumento en un punto en la variable relacionada con los CRC traduce en un incremento de la probabilidad de inclusión del 138,4%. La cuarta variable incorporada fue la relacionada con la designación del medicamento como huérfano. En este caso se incluyó en la ecuación con un coeficiente de -1,778, lo que significa que para un medicamento huérfano, las posibilidades de inclusión en la GFT se ven reducidas en un 83,1%. Por último, el PIBpc de la CA se relaciona de forma positiva con la variable dependiente; aplicando la fórmula  $[(Exp(B) - 1) \times 100]$ , cada incremento en 1.000 € en este valor, aumentará la probabilidad de inclusión en un 10,6%.

El valor de la constante fue de -3,847. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el valor y signo de este parámetro no son interpretables.

En la Tabla 46 se exponen las variables inicialmente propuestas que han sido excluidas de la ecuación por el sistema, los valores de significación estadística fueron, en todos los casos, superiores a 0,05.

Tabla 46

Variables excluidas de la ecuación del Modelo 2 de regresión logística binomial

|               |                           | Puntuación | gl | Sig. |
|---------------|---------------------------|------------|----|------|
| <b>Paso 5</b> | <b>VARIABLES</b>          |            |    |      |
|               | <b>EFFECTIVIDAD</b>       | ,949       | 1  | ,330 |
|               | <b>COSTE EFFECTIVIDAD</b> | 1,953      | 1  | ,162 |
|               | <b>AETS</b>               | ,566       | 1  | ,452 |
|               | <b>CRISIS</b>             | 1,509      | 1  | ,219 |

Fuente: Elaboración propia

La ecuación construida con las variables incluidas en el Modelo 2 se expresaría como:

$$\text{logit}(Y) = -3,847 + 0,659 * \text{INDICACIONES} + 0,824 * \text{ENSAYOS CLÍNICOS} + 0,869 * \text{CRC} - 1,778 * \text{HUÉRFANO} + 0,100 * \text{PIBpc}$$

Si tomamos como ejemplo un principio activo, no designado como medicamentos huérfano, con 4 indicaciones registradas, en un centro que hubiera participado en un ensayo

clínico con la molécula, con existencia de CRC con el principio activo en 3 de los países de referencia y un PIBpc de 17,1 miles €, el valor de logit sería de 3,930.

Sustituyendo el valor de logit obtenido en la expresión de transformación exponencial de Mc Fadden, la probabilidad de inclusión en la GFT del NPA enunciado como ejemplo es del 98,1%.

$$P(Y = 1) = \frac{e^{3,930}}{1 + e^{3,930}} = 98,1\%$$

Tal y como se muestra a continuación, y del mismo modo a como se hizo con el Modelo 1, para el Modelo 2 se aplicaron diversas pruebas para evaluar el ajuste del mismo con los parámetros estimados.

***Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo.***

Se aplicó la prueba Chi cuadrado para el contraste entre los valores -2LL del modelo con la constante y con el modelo actual. En la Tabla 47 se exponen los resultados obtenidos en el sexto y último paso. El resultado en la columna “Sig.” refleja que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de -2LL para el modelo exclusivamente con la constante y el modelo con las seis variables. En consecuencia, se puede afirmar que el modelo propuesto, con cinco variables predictoras, es significativamente mejor que el modelo con sólo la constante.

Tabla 47

Resultados de la prueba ómnibus sobre los coeficientes del Modelo 2 de regresión logística binomial (paso 5º)

|        |        | Chi cuadrado | gl | Sig. |
|--------|--------|--------------|----|------|
| Paso 5 | Paso   | 15,171       | 1  | ,000 |
|        | Bloque | 351,725      | 5  | ,000 |
|        | Modelo | 351,725      | 5  | ,000 |

Fuente: Elaboración propia

**Coefficientes de determinación (R2) de Cox y Snell y de Nagelkerke**

Los valores obtenidos para las pruebas R2 de Cox y Snell y R2 de Nagelkerke en el último paso fueron de 0,364 y 0,486 respectivamente, lo que significa que la introducción sucesiva de variables en el modelo mejoró los resultados.

**Prueba de Hosmer y Lemershow**

La significación estadística obtenida en esta prueba, representada en la columna Sig. de la Tabla 48, fue superior a 0,05, lo que nos impide rechazar la hipótesis nula referida a la relación entre resultados predichos y observados. Por tanto, la diferencia entre las predicciones del modelo y la realidad no se considera significativa: el ajuste del modelo es bueno.

Tabla 48

Resultados de la prueba de Hosmer y Lemershow sobre el Modelo 2 de regresión logística binomial (paso 5º)

| Paso | Chi cuadrado | gl | Sig.  |
|------|--------------|----|-------|
| 5    | 20,067       | 8  | 0,100 |

Fuente: Elaboración propia

Los resultados obtenidos respecto a la concordancia entre valores observados y predichos en cada uno de los grupos (incluidos y no incluidos) se exponen en la Tabla 49.

Tabla 49

Tabla de clasificación 2x2. Valores observados y pronosticados por el Modelo 2 de regresión logística binomial

|        |                    | Valores Pronosticados |     |          |      |
|--------|--------------------|-----------------------|-----|----------|------|
|        |                    | Incluido en la GFT    |     | %        |      |
|        | Valores Observados | NO                    | SI  | correcto |      |
| Paso 6 | INCLUIDO en la GFT | NO                    | 336 | 76       | 81,6 |
|        |                    | SI                    | 106 | 260      | 71,0 |
|        |                    | % global              |     |          | 76,6 |

a. El valor de corte es ,500

Fuente: Elaboración propia

El porcentaje global de aciertos del modelo construido es del 76,6 % de la muestra total. Sin embargo, la capacidad predictiva para los “ceros” (no incluidos) es superior, con un 81,6% de aciertos, frente a un 71,0% para los “unos” (incluidos).

A continuación se exponen los resultados obtenidos del cálculo de los índices utilizados para la medición de la eficacia predictiva ya mencionados en la valoración del Modelo 1. Con objeto de facilitar su interpretación, se repiten nuevamente las fórmulas para cada uno de ellos: *Phi-p*, *Lambda-p* y *Tau-p*.

#### **Índice Phi-p:**

Su valor (entre -1 y 1) depende de la relación entre aciertos y errores y de los valores situados en los márgenes de la tabla, tanto en filas, como en columnas:

$$\phi_p = \frac{(ad - bc)}{\sqrt{(a + b)(a + c)(b + d)(c + d)}} = 0,530$$

El valor obtenido, si bien indica una tendencia al éxito en la predicción, no ha alcanzado un valor absoluto próximo a “1”, que sería el ideal. Si elevamos al cuadrado el valor del índice Phi-p, resulta que la aplicación del modelo ayuda a reducir el error de predicción para la inclusión en la GFT en un 28,1%.

#### **Índice Lambda-p:**

Se define a partir de los valores máximos de la conjunción de casillas en la tabla de clasificación:

$$\lambda_p = \frac{\max(a, b) + \max(c, d) + \max(a, c) + \max(b, d)}{2(a + b + c + d)} - \frac{\max(a + c, b + d) + \max(a + b, c + d)}{2(a + b + c + d)} = 0,217$$

La aplicación del modelo supone una reducción proporcional del error del 21,7 % (resultado en consonancia con lo calculado elevando el índice Phi-p al cuadrado).

---

**Índice Tau-p**

El valor obtenido en el cálculo de Tau-p asciende al 0,530.

$$\tau p = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ esperado de errores} - \text{N}^{\circ} \text{ real de errores}}{\text{N}^{\circ} \text{ esperado de errores}} = 0,530$$

Este indica que el modelo reduce el error de clasificación de los medicamentos como incluidos o no incluidos en la GFT en más de la mitad, concretamente en un 53%.

---

**Resumen de Modelo 2**

Se llevó a cabo un modelo de regresión logística binomial con objeto de identificar posibles factores relacionados con la inclusión de innovaciones oncológicas en las GFT de los hospitales. El modelo resultante comprende cinco variables. La participación del centro en ensayos clínicos con el NPA, el mayor número de indicaciones recogidas en su ficha técnica, el mayor número de CRC y cifras más altas de PIBpc para la CA contribuyen positivamente a la inclusión de dicho NPA en la GFT de un hospital en una CA concreta. Por el contrario, la designación del NPA como medicamento huérfano disminuye las probabilidades de inclusión. La significatividad del modelo global, la proporción de varianza explicada por el modelo y la bondad de ajuste del mismo fueron buenos. El modelo presentó gran utilidad predictiva, con un porcentaje global de casos correctamente clasificados superior al 75%.

---

---

### 4.3.2. Análisis con datos de panel

---

Con objeto de comprobar los resultados obtenidos al aplicar el método de los modelos logísticos binomiales, se planteó la construcción de modelos, estructurando los datos como un panel multinivel y empleando las variables seleccionadas en las dos ecuaciones de regresión obtenidas con logit. Para ello se empleó el programa informático Gretl. La utilización de un modelo lineal previamente a los modelos con datos de panel es una recomendación propuesta por algunos autores como Wooldridge (2002).

En este caso las unidades transversales serían los 19 NPA estudiados y la dimensión, espacial en lugar de temporal, vendría dada por los 42 hospitales participantes (o, en ciertos casos, las CCAA). Esta asignación a los hospitales (o CCAA) del papel habitualmente atribuido al tiempo en estos modelos debe ser considerada como un rasgo diferencial respecto de los datos de panel tradicionales. Por otra parte, la designación de una variable dependiente dicotómica afecta a los modelos de panel, al igual que sucede con los datos transversales. Ambas consideraciones obligan a la prudencia en la interpretación de los resultados obtenidos, no obstante, como señala Arellano (2003), es necesario continuar una línea de investigación en este aspecto.

Para confirmar la idoneidad de la elección del modelo de datos anidados, en primer lugar, y discernir sobre el tipo de modelo adecuado (efectos fijos *versus* aleatorios), se siguieron las recomendaciones de Montero (2011).

A continuación se exponen los modelos, de efectos fijos y aleatorios, resultantes de analizar la asociación existente entre la variable “inclusión en la GFT” y las diferentes combinaciones de variables desarrolladas en el apartado anterior, así como los resultados de los test de especificación.

#### 4.3.2.1. Datos de panel. Modelo 1

##### a.- Modelo de Efectos Fijos

Se exponen los resultados obtenidos al estimar un modelo de efectos fijos sobre un panel de 19 unidades de sección cruzada con una longitud teórica de la serie de 42 ítems. Dado que se emplearon 791 registros en lugar de los 798 iniciales, al tratarse de los datos “depurados”, la longitud real de la serie osciló en un rango de 38 y 42.

Las variables explicativas propuestas fueron las mismas que en el Modelo 1 de logit. Éstas, a su vez, se correlacionaban con las hipótesis enunciadas a priori respecto a la inclusión en la GFT de un NPA: efectividad, coste-efectividad, ensayos clínicos, AETS y CRC, además de dos variables cuantitativas adicionales; PIBpc e indicaciones.

Dado que se trata de un modelo de efectos fijos, aquellas variables que se comporten como una constante para cada principio activo no serán consideradas en el modelo. Por tanto, son omitidas debido a colinealidad exacta: efectividad, coste-efectividad, indicaciones y CRC. En la Tabla 50 se detallan las variables propuestas para la construcción del modelo de efectos fijos, los coeficientes de las mismas y la significación estadística alcanzada.

Tabla 50

Variables propuestas para la construcción del Modelo 1 de efectos fijos: coeficientes de regresión y significación estadística

|                | Coeficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|----------------|-------------|--------------|---------------|---------|
| const          | 0.128799    | 0.0767897    | 1.6773        | 0.09389 |
| AETS           | 0.0220673   | 0.0324047    | 0.6810        | 0.49608 |
| ENSAYO CLÍNICO | 0.131637    | 0.0366712    | 3.5897        | 0.00035 |
| PIBpc          | 0.0149672   | 0.00445852   | 3.3570        | 0.00083 |

Fuente: Elaboración propia

De las tres variables que se proponen para la construcción del modelo, tan solo dos, relacionadas con la participación en ensayos clínicos y con el PIBpc de la CA, entran a formar parte del modelo. Ambas se incorporan con coeficiente estimado de signo positivo, por lo tanto, la participación en ensayos clínicos y cifras de PIBpc autonómico más elevadas se relacionan con una mayor probabilidad de inclusión de los NPA en las GFT de los centros participantes.

En la Tabla 51 se exponen los resultados obtenidos para el Modelo 1 en relación con los coeficientes de regresión y las medidas de centralización y dispersión, así como los valores de los índices calculados.

Tabla 51  
Modelo 1 de efectos fijos: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |          |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.469925  | D.T. de la variable dependiente | 0.499408 |
| Suma de cuadrados de los residuos | 133.9340  | D.T. de la regresión            | 0.415446 |
| R <sup>2</sup>                    | 0.326214  | R <sup>2</sup> corregido        | 0.307980 |
| F(21, 776)                        | 17.89051  | Valor p (de F)                  | 2.90e-53 |
| Log-verosimilitud                 | -420.1931 | Criterio de Akaike              | 884.3862 |
| Criterio de Schwarz               | 987.3926  | Criterio de Hannan-Quinn        | 923.9613 |
| rho                               | -0.003753 | Durbin-Watson                   | 1.943241 |

Fuente: Elaboración propia

La suma de los cuadrados de los residuos informa acerca de la parte de la variación total de la variable dependiente que el modelo construido no es capaz de explicar. El objetivo es tratar de minimizar este valor en los modelos que se construyen, en este caso el resultado fue de 133,93. Otra medida de evaluación que interesa minimizar es el criterio de información de Akaike (AIC). Éste está relacionado con la estimación relativa de la información perdida cuando se emplea el modelo para representar un proceso, el valor de AIC en el Modelo 1 de efectos fijos fue de 884,39. El criterio de Schwarz, también conocido como *Bayesian Information Criterion* (BIC), está relacionado con la variación de la variable dependiente que permanece inexplicada al aplicar el modelo, el resultado obtenido para el BIC en este modelo de efectos

fijos fue de 987,39. El criterio de Hannan-Quinn (CHQ) se emplea en ocasiones como alternativa a AIC y BIC, se busca, también en esta medida de evaluación, minimizar su valor. El resultado para CHQ en este modelo fue de 923,96.

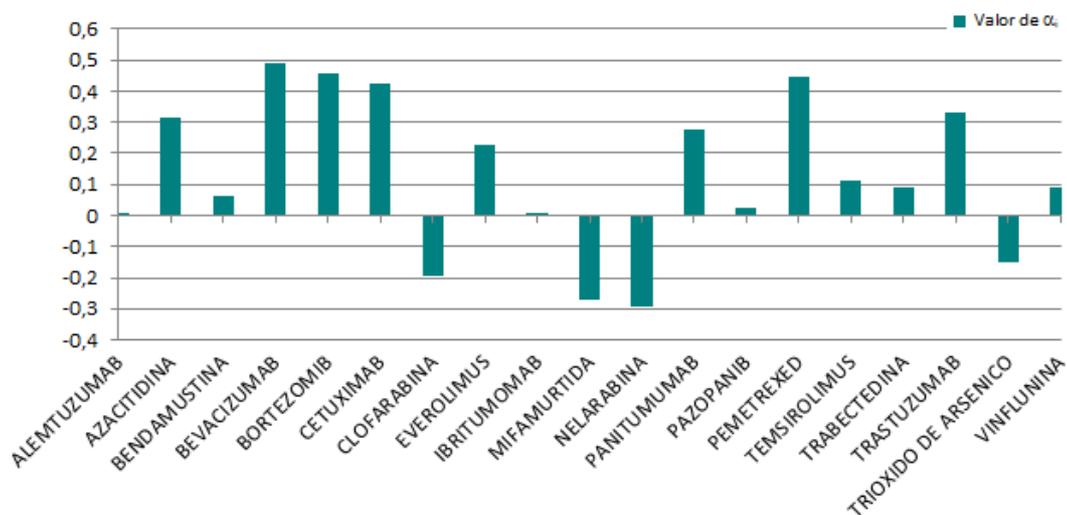
El valor obtenido para el criterio de Durbin-Watson (CDW) se aproxima a 2 (CDW= 1,94), lo que se interpreta como la inexistencia de autocorrelación en los residuos del análisis de regresión del modelo. Esto se encuentra relacionado con el valor de rho obtenido, próximo a cero, que indica la inexistencia de correlación intraclase. La autocorrelación es un problema habitual cuando se manejan series temporales, sin embargo, esta dimensión ha sido sustituida por los hospitales en el modelo actual (introducidos según el orden de respuesta a los cuestionarios), por lo que es lógico que dicho problema no se detecte en los modelos empleados en el presente estudio.

Uno de los indicadores que interesa maximizar es el valor de  $R^2$ , que se interpreta como una estimación de la bondad de ajuste, que será tanto mejor cuanto más se aproxime a 1 su resultado ( $R^2=0,326$ ). Con objeto de maximizar la verosimilitud del modelo, se busca que el valor de su logaritmo sea lo más alto posible, el resultado de este indicador para el Modelo 1 de efectos fijos fue de -420,19. El resultado de p en la prueba estadística de contraste de igualdad de interceptos por grupos presenta un valor casi nulo, lo que implica que se rechaza la hipótesis de constante común a todos los NPA.

El modelo de efectos fijos está definido, entre otras, por la presencia de una constante  $\alpha_i$ , diferenciada para cada principio activo, que permanece invariable para los diferentes hospitales (o, en su caso, CCAA) y que puede estar correlacionado con las variables explicativas. En el Gráfico 21 se representan los valores que toma dicha constante para cada uno de los 19 NPA. El signo que tome el valor de  $\alpha_i$  indica la mayor o menor probabilidad de inclusión en las GFT de dicho principio activo respecto a la media.

Gráfico 21

Valor de la constante  $\alpha$  para cada uno de los 19 principios activos estudiados



Fuente: Elaboración propia.

Tal y como se representa en el Gráfico 21, existen cuatro NPA con una probabilidad de inclusión por debajo de la media: Nelarabina, Mifamurtida, Clofarabina y Trióxido de Arsénico (ordenados de menor a mayor probabilidad). Para los 15 NPA restantes se obtuvieron valores de  $\alpha_i$  positivos, si bien es cierto que en el caso de Alemtuzumab e Ibritumomab éste fue muy próximo a cero ( $\alpha_{\text{Alemtuzumab}} = 0,0069$ ,  $\alpha_{\text{Ibritumomab}} = 0,0006$ ).

Con objeto de complementar la información, conociendo la variación entre los diferentes principios activos, se recurrió al análisis de la regresión *Between*. Se trata de una regresión de corte transversal entre los 19 NPA, considerando el conjunto de resultados obtenidos para cada NPA como uno solo, representado por la media de los valores obtenidos para ese principio activo. Las variables explicativas propuestas fueron las mismas que para el Modelo 1, en este caso se omiten por colinealidad exacta las variables que se comportan como constantes al explotar la variación transversal; AETS y PIB pc.

Los resultados obtenidos en esta regresión (con 19 NPA) no son comparables con los proporcionados por modelos de efectos fijos o aleatorios, por lo que no se analizarán de forma detalla en este apartado. Los coeficientes de regresión resultantes y su significación

estadística, así como las medidas de evaluación del modelo se muestran de forma detallada para su consulta en el Anexo X (Tablas 73 y 74). La variable relacionada con la participación del centro hospitalario en ensayos clínicos es la determinante en esta regresión (la única con valor de p inferior a 0,05), relacionándose su presencia con una mayor inclusión del NPA en la GFT del hospital.

#### b.- Modelo de Efectos Aleatorios

En segundo lugar, se estimó un modelo de efectos aleatorios sobre las mismas variables y mismos registros del Modelo 1 de logit. La Tabla 52 resume los resultados obtenidos para los coeficientes de cada una de esas variables, así como la significación estadística de dichas estimaciones.

Tabla 52

Variables propuestas para la construcción del Modelo 1 de efectos aleatorios:  
coeficientes de regresión y significación estadística

|                   | Coefficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p  |
|-------------------|--------------|--------------|---------------|----------|
| Const             | -0.195705    | 0.0958203    | -2.0424       | 0.04144  |
| COSTE_EFECTIVIDAD | 0.1139010    | 0.0639397    | 1.7814        | 0.07523  |
| EFECTIVIDAD       | -0.0532484   | 0.061673     | -0.8634       | 0.38818  |
| AETS              | 0.0202153    | 0.0327685    | 0.6169        | 0.53747  |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.164910     | 0.0362728    | 4.5464        | <0.00001 |
| CRC               | 0.0935562    | 0.0231749    | 4.0370        | 0.00006  |
| INDICACIONES      | 0.116180     | 0.0291781    | 3.9818        | 0.00007  |
| PIBpc             | 0.0138277    | 0.0045012    | 3.0720        | 0.00220  |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 53 se exponen los resultados obtenidos para el Modelo 1 en relación con los coeficientes de regresión y las medidas de centralización y dispersión, así como los valores de los índices calculados.

Tabla 53

## Modelo 1 de efectos aleatorios: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |           |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.469925  | D.T. de la variable dependiente | 0.499408  |
| Suma de cuadrados de los residuos | 149.0702  | D.T. de la regresión            | 0.434117  |
| Log-verosimilitud                 | -462.9141 | Criterio de Akaike              | 941.8281  |
| Criterio de Schwarz               | 979.2850  | Criterio de Hannan-Quinn        | 956.2191  |
| Varianza 'dentro' (Within)        | 0.172595  | Varianza 'entre' (between)      | 0.0114593 |

Fuente: Elaboración propia

El modelo de efectos aleatorios abarca tanto la variación *within*, como la variación *between*. Si bien los modelos estimados confirman la existencia de diferencias significativas entre los principios activos, el resultado obtenido para la varianza “dentro” es 15 veces superior al obtenido para la varianza “entre” los principios activos. Por tanto, la variabilidad atribuible a las diferencias existentes entre los centros hospitalarios y a otros factores que no estamos considerando, es más importante que la variabilidad observada entre los diferentes principios activos.

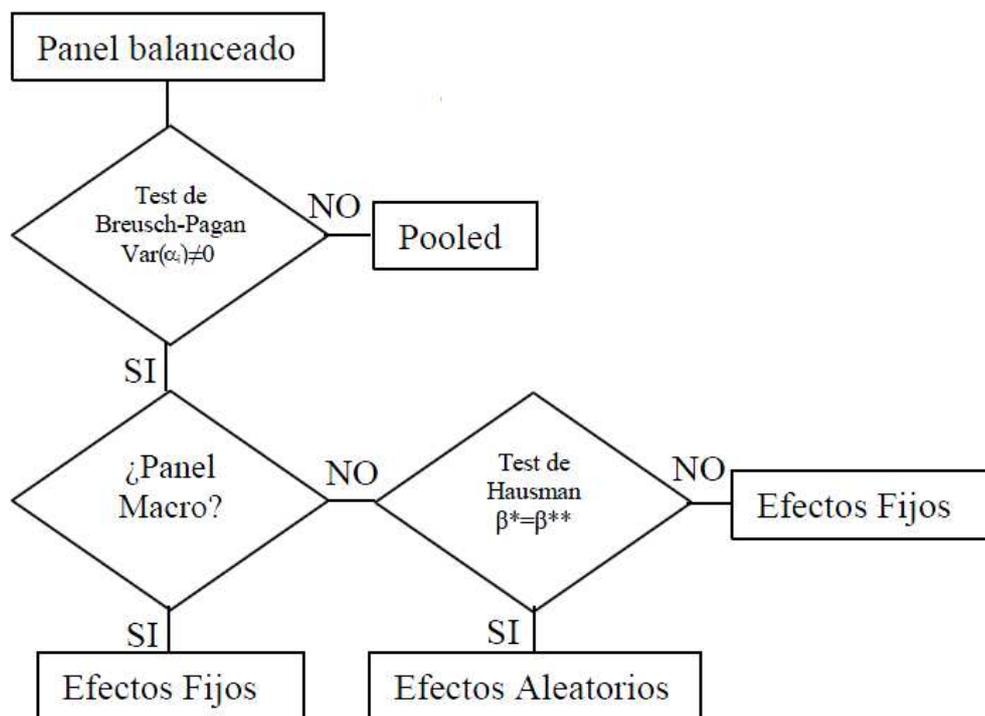
Los resultados de AIC y CHQ son superiores a los obtenidos con el Modelo de efectos fijos, lo que nos permite afirmar que, cuando se utiliza el modelo de efectos aleatorios, es mayor la pérdida de información. El valor de BIC, sin embargo resultó inferior, por lo que la variación de la variable independiente que permanece inexplicada es menor al aplicar el Modelo de efectos aleatorios. también se incrementa la variación que no puede ser explicada por el modelo. También el error, representado como la suma de los cuadrados de los residuos, es superior en efectos aleatorios respecto a efectos fijos. El valor obtenido para  $p$  en el estadístico de contraste asintótico de Breusch-Pagan fue muy inferior a 0,05 (prácticamente igual a cero). Por otra parte, el cálculo del estadístico de contraste asintótico de Hausman resultó en un valor de  $p$  también inferior a 0,05 ( $p=2,49 \cdot e^{-4}$ ). La interpretación de estos resultados, junto con los obtenidos en los criterios de evaluación de la información y bondad de ajuste, ayudan a

determinar la elección del tipo más adecuado de modelo, *pooled data versus* datos de panel y, dentro de estos últimos, efectos fijos o aleatorios.

Según Montero, antes de interpretar los resultados obtenidos, se debe responder, en primer lugar, a la cuestión de si es adecuado emplear un modelo de datos anidados sobre la muestra estudiada. Posteriormente, si la respuesta es afirmativa, deberá plantearse cuál de los dos modelos posibles es el más procedente. Se aplicó el algoritmo de decisión propuesto por este autor para determinar la idoneidad del modelo elegido (véase el Gráfico 22).

Gráfico 22

Algoritmo de decisión para la elección del tipo de modelo de datos de panel en función de los resultados de las pruebas de especificación aplicadas al mismo



Fuente: Adaptado de Montero, 2011

En este caso el valor de  $p$  del test de Breusch-Pagan es muy inferior a 0,05 ( $p = 1.78 \cdot e^{-19}$ ); por tanto, se rechaza la hipótesis nula, concluyendo que la varianza de  $i$  es significativamente distinta de cero. En este caso, la estimación por mínimos cuadrados ordinarios y *pool data* estaría sesgada, por lo que una distribución anidada de los datos es más adecuada.

En segundo lugar, se debe responder a una segunda cuestión ¿qué modelo se debe elegir, efectos fijos o aleatorios? Para ello se recurrió al contraste de Hausman. El valor de  $p=2,49 \cdot 10^{-4}$  ( $p < 0,05$ ) permite afirmar que existen diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones según efectos fijos o aleatorios. En ese caso, se debe elegir el más consistente; es decir, **efectos fijos**. Además, los valores obtenidos para AIC y CHQ, así como para el error estándar son inferiores en el modelo de efectos fijos, lo que respalda esta decisión. Este modelo permite prescindir de la variación inobservable que permanece invariable en los diferentes grupos y también de aquellas características de los principios activos que permanecen constantes a lo largo de las diferentes dimensiones (hospitales). Por otra parte, si bien es cierto que los principios activos evaluados presentan características comunes, cada uno de ellos cuenta con una identidad propia que le confiere características diferenciales respecto del resto de grupo, lo que justificaría la existencia de constantes individuales.

En el modelo de efectos fijos de las cuatro variables inicialmente propuestas sólo dos (ensayos clínicos y PIBpc) alcanzaron un nivel de significación aceptable, con valores de  $p < 0,05$  para el estadístico t. Ambas variables se incorporaron con coeficientes estimados de signo positivo por tanto, la realización de ensayos clínicos con el NPA en el centro y un PIBpc autónomo más alto son factores que, por ese orden, condicionan positivamente la inclusión en la GFT de dicho NPA.

#### **4.3.2.2. Datos de panel. Modelo 2**

##### **a.- Modelo de Efectos Fijos**

La construcción del Modelo 2 se realizó mediante la adición al Modelo 1 de dos nuevas variables: “medicamento huérfano” y “crisis”, que son constantes para cada principio activo. En un modelo de efectos fijos estas variables quedan eliminadas de forma automática por colinealidad exacta, de modo que los resultados obtenidos son idénticos a los ya descritos para el Modelo 1 de efectos fijos (véase el apartado 4.3.2.1. Datos de panel. Modelo 1).

Con objeto de complementar la información obtenida por el Modelo de efectos fijos, se aplicó la regresión de corte transversal (regresión *Between*) entre los 19 NPA incluidos en el estudio. Los resultados obtenidos en relación con las variables propuestas, sus coeficientes de regresión y su significación estadística, así como las medidas de evaluación del modelo se muestran de forma detallada en el Anexo XI (Tablas 75 y 76). Al igual que sucedía en el Modelo 1, la variable “ensayo clínico” es la única significativa al 5%, relacionándose de forma positiva con la inclusión del NPA en la GFT del hospital.

#### b.- Modelo de Efectos Aleatorios

Empleando las mismas variables que en el Modelo 2 de logit, se estimó un modelo de efectos aleatorios. El resultado de las variables finalmente incluidas, los coeficientes con los que se incorporan y su significación estadística se recogen en la Tabla 54.

Tabla 54

Variables propuestas para la construcción del Modelo 2 de efectos aleatorios:  
coeficientes de regresión y significación estadística

|                   | Coefficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|-------------------|--------------|--------------|---------------|---------|
| Const             | -0.00152195  | 0.112845     | -0.0135       | 0.98924 |
| COSTE_EFECTIVIDAD | -0.0467317   | 0.0811802    | -0.5757       | 0.56501 |
| EFECTIVIDAD       | 0.0483274    | 0.0741587    | 0.6517        | 0.51480 |
| AETS              | 0.0216347    | 0.032458     | 0.6665        | 0.50526 |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.139409     | 0.0365045    | 3.8190        | 0.00014 |
| CRISIS            | -0.0537539   | 0.0618569    | -0.8690       | 0.38511 |
| HUÉRFANO          | -0.252461    | 0.0697809    | -3.6179       | 0.00032 |
| CRC               | 0.0865345    | 0.0249414    | 3.4695        | 0.00055 |
| INDICACIONES      | 0.0700342    | 0.0337505    | 2.0751        | 0.03831 |
| PIBpc             | 0.014701     | 0.00446377   | 3.2934        | 0.00103 |

Fuente: Elaboración propia

De las nueve variables inicialmente propuestas, cinco de ellas presentaron un valor de p por debajo de 0,05: ensayo clínico, medicamento huérfano, CRC, número de indicaciones y el

PIBpc de la CA. El signo de los coeficientes de regresión de todas ellas fue positivo a excepción de la variable relacionada con la designación como medicamento huérfano. Es decir, contribuirían positivamente a la inclusión de un NPA en la GFT de un hospital la participación en ensayos clínicos con el NPA en el centro, la existencia de CRC involucrando al NPA en mercados de referencia, el mayor número de indicaciones en la ficha técnica y el mayor PIBpc de la CA. Por el contrario, la designación como medicamento huérfano influiría negativamente en la inclusión en la GFT.

En la Tabla 55 se exponen los resultados obtenidos para el Modelo 2 en relación con los coeficientes de regresión y las medidas de centralización y dispersión, así como los valores de los índices calculados.

Tabla 55

## Modelo 2 de efectos aleatorios: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |           |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.469925  | D.T. de la variable dependiente | 0.499408  |
| Suma de cuadrados de los residuos | 142.0273  | D.T. de la regresión            | 0.424275  |
| Log-verosimilitud                 | -443.6034 | Criterio de Akaike              | 907.2068  |
| Criterio de Schwarz               | 954.0279  | Criterio de Hannan-Quinn        | 925.1955  |
| Varianza 'dentro' (Within)        | 0.172595  | Varianza 'entre' (between)      | 0.0131983 |

Fuente: Elaboración propia

Al igual que sucedía con el Modelo 1, aunque los modelos confirmen la existencia de diferencias significativas entre los principios activos, el resultado obtenido para la varianza “dentro” es 13 veces superior al obtenido para la varianza “entre” los principios activos. Por tanto, la variabilidad atribuible a las diferencias existentes entre los centros hospitalarios y a otros factores que no estamos considerando, es más importante que la variabilidad observada entre los diferentes principios activos.

Los resultados de AIC y CHQ son superiores a los obtenidos con el Modelo de efectos fijos, lo que nos permite afirmar que, cuando se utiliza el modelo de efectos aleatorios, es mayor la

pérdida de información. Sin embargo, el valor de BIC es inferior, en este caso, para el modelo de efectos aleatorios, lo que supone que la variación inexplicada de la variable dependiente queda mejor explicada con este último. La suma de los cuadrados de los residuos, representando al error, es superior en efectos aleatorios respecto a efectos fijos.

Siguiendo el algoritmo propuesto por Montero ya utilizado para el Modelo 1, se evaluaron los resultados de los diferentes test de especificación con objeto de determinar el modelo idóneo para analizar los datos.

En este caso, al obtenerse un valor de  $p$  en el estadístico de contraste asintótico de Breusch-Pagan inferior a 0,05 ( $p= 2.19 \cdot 10^{-5}$ ), se rechaza la hipótesis nula, concluyendo que la varianza del error específico a la unidad es significativamente distinta de cero. Se elige por tanto, una agrupación anidada de los datos en lugar del uso de *pooled data*.

En segundo lugar, dado que los datos manejados sólo representaban una parte del total de la población, se recurrió al contraste de Hausman para determinar la elección del tipo de modelo; efectos fijos o aleatorios. El  $p$  valor resultó superior a 0,05 ( $p = 0,298$ ), por lo que la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones del modelo de efectos fijos o aleatorios no es tan clara como lo era en el Modelo 1 ( $p=2,49 \cdot 10^{-4}$ ). En este caso, el resultado orientaría a la elección de la estimación más eficiente, el modelo de **efectos aleatorios**.

Los resultados obtenidos para el Modelo 2 de efectos aleatorios, cinco variables alcanzaron un nivel de significación aceptable, con valores de  $p < 0,05$  para el estadístico  $t$ . Cuatro de ellas (“crisis”, “contratos de riesgo compartido en otros países”, “número de indicaciones” y “participación en ensayos clínicos”) se incorporaron con coeficientes de signo positivo, por tanto, la presencia de dichas variables se relaciona positivamente con la inclusión en la GFT de dicho NPA. La variable relacionada con la designación con medicamento huérfano, por el contrario, se incorporó al modelo con coeficiente de signo negativo.

Teniendo en cuenta el modelo actual de gestión del sistema sanitario, con las competencias transferidas a las CCAA desde, al menos 11 años, se consideró adecuado evaluar el grado de influencia que este nivel de agregación podía ejercer sobre los resultados de los análisis. Los datos se procesaron para obtener un solo registro por principio activo y CA participante; de este modo, cuando existiera más de un hospital participante por autonomía, se consideraría el registro con inclusión en la GFT positiva más temprana, es decir, el del hospital pionero para ese NPA. En caso de no existir inclusión se consideró el registro con fecha de adquisición del NPA más temprana, es decir, el pionero en la adquisición.

En este caso las unidades transversales fueron los 19 NPA estudiados y la dimensión, espacial en lugar de temporal, vino dada por las 15 CCAA que voluntariamente habían participado en el estudio.

El método empleado para la construcción de modelos y elección del tipo adecuado fue análogo al descrito en los apartados anteriores. A continuación se exponen exclusivamente los modelos ya seleccionados de cada tipo, según los resultados de las pruebas de especificación, aplicando los criterios anteriormente enunciados.

#### 4.3.2.3. Datos de panel. Modelo 1 con la dimensión Comunidad Autónoma en lugar de hospitales

Se exponen los resultados obtenidos al estimar un modelo de efectos aleatorios sobre un panel de 19 unidades de sección cruzada con una longitud teórica de la serie de 15 ítems. Se partió de una muestra de datos “depurada” de 278 observaciones, obtenida a partir de la tabla de residuos resultante de la aplicación del Modelo 1 logit sobre la muestra inicial de 285 registros ( $n=19 \times 15$ ). Por ello, la longitud real de la serie osciló entre un mínimo de 12 y un máximo de 15 registros.

El resultado de la prueba de contraste de Breusch-Pagan ( $p=5,60 \cdot e^{-11}$ ) indica la idoneidad de emplear datos de panel y el valor obtenido para  $p$  en el contraste de Hausman ( $p=0,165$ ) apunta a la elección de un modelo de efectos aleatorios ya que, al no existir diferencias estadísticamente significativas entre las estimaciones con modelos de efectos fijos o aleatorios, se debe elegir la estimación más eficiente: **efectos aleatorios**. El resultado de las variables finalmente incluidas, así como los coeficientes con los que se incorporan y su significación estadística, se recogen en la Tabla 56.

Tabla 56

Variables propuestas para la construcción del Modelo 1 con la dimensión de la Comunidad Autónoma de efectos aleatorios: coeficientes de regresión y significación estadística

|                   | Coeficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------|
| Const             | 0.0625228   | 0.155800     | 0.4013        | 0.6885  |
| COSTE_EFECTIVIDAD | 0.186199    | 0.119225     | 1.562         | 0.1195  |
| EFECTIVIDAD       | -0.0379878  | 0.115018     | -0.3303       | 0.7414  |
| AETS              | 0.0133746   | 0.0480195    | 0.2785        | 0.7808  |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.141006    | 0.0527634    | 2.672         | 0.0080  |
| CRC               | 0.0932463   | 0.0432711    | 2.155         | 0.0321  |
| INDICACIONES      | 0.144321    | 0.0540323    | 2.671         | 0.0080  |
| PIBpc             | 0.00727884  | 0.00682092   | 1.067         | 0.2869  |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 57 se exponen los resultados obtenidos para las medidas de evaluación del Modelo 1 con la dimensión de las CCAA. Comparando éstos con los obtenidos en el Modelo 1 de efectos aleatorios con la dimensión de hospitales se comprueba que se reduce la suma de cuadrados de los residuos y, por tanto, el error, así como se ven significativamente recortados los valores de AIC, BIC y CHQ. El valor del logaritmo de verosimilitud, como es deseable, se ve aumentado al tomar la dimensión de las CCAA.

Tabla 57

Modelo 1 con la dimensión de la Comunidad Autónoma de efectos aleatorios: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |           |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.665468  | D.T. de la variable dependiente | 0.472678  |
| Suma de cuadrados de los residuos | 42.15733  | D.T. de la regresión            | 0.394414  |
| Log-verosimilitud                 | -132.2814 | Criterio de Akaike              | 280.5628  |
| Criterio de Schwarz               | 309.5837  | Criterio de Hannan-Quinn        | 292.2058  |
| Varianza 'dentro' (Within)        | 0.127794  | Varianza 'entre' (between)      | 0.0407448 |

Fuente: Elaboración propia

De forma similar a lo observado en la dimensión de hospitales, la varianza dentro del grupo de los principios activos tiene una magnitud superior a la varianza atribuible a las diferencias de los principios activos entre sí, con valores de 0,128 para la primera (*within*) y 0,041 para la segunda (*between*). De las siete variables inicialmente propuestas, sólo tres alcanzaron un valor de p aceptable para su inclusión en el modelo. Éstas fueron, por orden de relevancia, ensayo clínico, indicaciones y CRC. Todas ellas se incorporan -tal y como cabría esperar- con coeficientes estimados de signo positivo, por lo que la realización de ensayos clínicos en un hospital, la presencia de un mayor número de indicaciones y de un mayor número de países con CRC sobre el NPA contribuyen positivamente a la inclusión de éste en la GFT del centro. El valor obtenido para la varianza “dentro” es tres veces superior al de la varianza “entre”, por tanto, existe heterogeneidad dentro de los NPA, atribuible a diferencias entre las CCAA o a otros factores no contemplados en el estudio.

#### 4.3.2.4. Datos de panel. Modelo 2 con la dimensión Comunidad Autónoma en lugar de hospitales

Se exponen los resultados obtenidos al estimar un modelo de efectos aleatorios sobre un panel de 19 unidades de sección cruzada con una longitud teórica de la serie de 15 ítems. Se partió de una muestra de datos “depurada” de 276 observaciones, obtenida a partir de la tabla de residuos resultante de la aplicación del Modelo 1 logit sobre la muestra inicial de 285 registros ( $n=19 \times 15$ ). Por ello, la longitud real de la serie osciló entre un mínimo de 11 y un máximo de 15 registros.

El resultado de la prueba de contraste de Breusch-Pagan ( $p=1,04 \cdot e^{-8}$ ) indica la idoneidad de emplear datos de panel y el valor obtenido para  $p$  en el contraste de Hausman ( $p=0,252$ ) apunta a la elección de un modelo de efectos aleatorios. La Tabla 58 recoge los resultados de los coeficientes de correlación obtenidos para las variables propuestas así como la información sobre su dispersión y su significación estadística.

Tabla 58

Variáveis propuestas para la construcción del Modelo 2 con la dimensión de la Comunidad Autónoma de efectos aleatorios: coeficientes de regresión y significación estadística

|                   | Coeficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------|
| Const             | 0.317251    | 0.187840     | 1.689         | 0.0924  |
| COSTE_EFECTIVIDAD | -0.0340533  | 0.138470     | -0.2459       | 0.8059  |
| EFECTIVIDAD       | 0.0789131   | 0.126910     | 0.6218        | 0.5346  |
| AETS              | 0.0233361   | 0.0474306    | 0.4920        | 0.6231  |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.0678791   | 0.0535221    | 1.268         | 0.2058  |
| CRISIS            | -0.0404592  | 0.105413     | -0.3838       | 0.7014  |
| HUÉRFANO          | -0.385508   | 0.119198     | -3.234        | 0.0014  |
| CRC               | 0.107041    | 0.0424411    | 2.522         | 0.0123  |
| INDICACIONES      | 0.0725645   | 0.0573760    | 1.265         | 0.2071  |
| PIBpc             | 0.0128021   | 0.00677824   | 1.889         | 0.0600  |

Fuente: Elaboración propia.

Las medidas de evaluación aplicadas al Modelo 2 con la dimensión de CA se exponen en la Tabla 59. Comparando éstos con los obtenidos en el modelo homónimo para los hospitales, se observa que se cumple el objetivo de minimizar los resultados de AIC, BIC, CHQ y la suma de los cuadrados de los residuos. El valor del logaritmo de verosimilitud, por el contrario, se ve incrementado.

Tabla 59

Modelo 2 con la dimensión de la Comunidad Autónoma de efectos aleatorios: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |          |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.648551  | D.T. de la variable dependiente | 0.478290 |
| Suma de cuadrados de los residuos | 37.77163  | D.T. de la regresión            | 0.376827 |
| Log-verosimilitud                 | -117.1668 | Criterio de Akaike              | 256.3335 |
| Criterio de Schwarz               | 296.1579  | Criterio de Hannan-Quinn        | 272.3144 |
| Varianza 'dentro' (Within)        | 0.120401  | Varianza 'entre' (between)      | 0.038372 |

Fuente: Elaboración propia.

Al igual que lo sucedido con el Modelo 2 para la dimensión de hospitales, y también con el Modelo 1 en sus dos dimensiones, hospitales y CCAA, la magnitud del valor de la varianza “dentro” es superior al de la varianza “entre”.

De las nueve variables inicialmente propuestas, sólo la correspondiente a la designación como medicamento huérfano y la relacionada con la existencia de CRC en otros países alcanzaron un valor de  $p$  inferior a 0,05. Si se elevase la tolerancia hasta 0,07, entraría a formar parte de la ecuación la variable PIBpc. El número de países con presencia de CRC con el principio activo y el PIBpc contribuyen con signo positivo, es decir, cuanto mayor sea el valor que toman, tanto más probable es la inclusión de un NPA en la GFT. Sin embargo, la variable relacionada con la condición de medicamento huérfano, lo hace con coeficiente estimado de signo negativo. Los coeficientes de las variables incorporadas al modelo presentan el signo esperado según con las consideraciones enunciadas a priori sobre la influencia de estas variables explicativas en el grado de inclusión de los NPA en las GFT. Los valores obtenidos

para la varianza “dentro” y “entre” muestran que existe heterogeneidad dentro de los principios activos en cuanto a su inclusión en las GFT, atribuible a características relacionadas con la CA a la que pertenece el hospital o a otros factores inobservables al no ser contemplados en este estudio.

### 4.3.3. Análisis de supervivencia

---

Una vez analizadas las variables que intervenían en el grado de difusión de las innovaciones a través del territorio nacional, se exploraron los factores que incidían en la velocidad en la que esas innovaciones fueron incorporadas.

Se consideraron para el análisis las siguientes **variables explicativas**:

- **Relacionadas con el principio activo:** efectividad y coste-efectividad, designación como medicamento huérfano, autorización de registro respecto al año 2008, presencia de CRC aplicados al NPA y número de indicaciones presentes en la ficha técnica.
- **Relacionadas con la CA:** existencia de AETS, PIB per cápita (en miles de €), año de transferencia de competencias autonómicas en materia sanitaria y población.
- **Relacionadas con el principio activo y el centro hospitalario:** participación del centro en ensayos clínicos con el NPA y tiempo desde autorización de registro por la AEMPS hasta la primera adquisición del medicamento por el centro.

Respecto a la variable dependiente, cabe recordar que los valores negativos de la variable tiempo hasta la inclusión fueron recodificados como “0”, con objeto de obviar la vía de acceso mediante “uso compasivo de medicamentos en investigación” así como posibilitar la aplicación del método de análisis de supervivencia.

A continuación se detallan los resultados obtenidos tras la aplicación de un modelo de Cox para determinar qué variables influyen en el tiempo que tarda un NPA en ser incorporado a la GFT de un hospital (la variable dependiente).

La Tabla 60 muestra la distribución de los casos incluidos en el análisis; eventos, datos censurados y datos perdidos (principios activos que sí estaban incluidos en la GFT para los que no se disponía de fecha de inclusión o para los que no se disponía de fecha de adquisición).

Tabla 60

Distribución de casos incluidos en la regresión de Cox. Variable dependiente: tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica

|                                         |                                                              | N   | %      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----|--------|
| <b>Casos disponibles en el análisis</b> | Evento <sup>a</sup>                                          | 352 | 44,1%  |
|                                         | Censurado <sup>b</sup>                                       | 281 | 35,2%  |
|                                         | Total                                                        | 633 | 79,3%  |
| <b>Casos excluidos</b>                  | Casos con valores perdidos                                   | 165 | 20,7%  |
|                                         | Casos con tiempo negativo                                    | 0   | ,0%    |
|                                         | Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato | 0   | ,0%    |
|                                         | Total                                                        | 165 | 20,7%  |
| <b>Total</b>                            |                                                              | 798 | 100,0% |

a: principios activos incluidos al final del periodo de estudio para los que se dispone de la fecha de inclusión.

b: principios activos no incluidos al final del periodo de estudio a los que se asigna una fecha de censura; 30 de junio de 2012, momento de cierre de recepción de cuestionarios.

Fuente: Elaboración propia

Los coeficientes de regresión obtenidos al aplicar el modelo para cada una de las variables explicativas que entraron a formar parte de él se exponen en la Tabla 61, junto con los odds-ratios de dichos coeficientes  $\text{Exp}(B)$ , el Intervalo de confianza al 95% para los mismos y el grado de significatividad. Por su parte, en la Tabla 62, se exponen las variables propuestas en el modelo que han sido excluidas de la ecuación por el sistema al considerarlas estadísticamente no significativas (Sig. >0,10).

Tabla 61  
Variables introducidas en la ecuación del modelo de regresión de Cox

|         |                | B      | E.T. | Wald   | gl | Sig. | Exp(B) | I.C. 95% para EXP(B) |       |
|---------|----------------|--------|------|--------|----|------|--------|----------------------|-------|
| Paso 8º | COMPETENCIAS   | -0,038 | ,009 | 19,775 | 1  | ,000 | ,963   | ,947                 | ,979  |
|         | HUÉRFANO       | -0,590 | ,142 | 17,279 | 1  | ,000 | ,554   | ,420                 | ,732  |
|         | CRC            | 0,172  | ,043 | 15,704 | 1  | ,000 | 1,187  | 1,091                | 1,292 |
|         | INDICACIONES   | 0,127  | ,049 | 6,601  | 1  | ,010 | 1,135  | 1,030                | 1,250 |
|         | PIBpc          | 0,066  | ,016 | 17,354 | 1  | ,000 | 1,068  | 1,036                | 1,102 |
|         | ENSAYO CLÍNICO | 0,208  | ,122 | 2,935  | 1  | ,087 | 1,232  | ,970                 | 1,563 |
|         | T. ADQUISICIÓN | -0,001 | ,000 | 20,340 | 1  | ,000 | ,999   | ,999                 | 1,000 |
|         | AETS           | -0,475 | ,160 | 8,794  | 1  | ,003 | ,622   | ,455                 | ,851  |

Variable(s) introducida(s) en el paso 1 : INDICACIONES

Variable(s) introducida(s) en el paso 2: ENSAYO CLÍNICO

Variable(s) introducida(s) en el paso 3: T. ADQUISICIÓN (TIEMPO HASTA ADQUISICIÓN)

Variable(s) introducida(s) en el paso 4: COMPETENCIAS

Variable(s) introducida(s) en el paso 5: HUÉRFANO

Variable(s) introducida(s) en el paso 6: CRC

Variable(s) introducida(s) en el paso 7: PIBpc

Variable(s) introducida(s) en el paso 8: AETS

Fuente: Elaboración propia

Tabla 62  
Variables no introducidas en la ecuación del modelo de regresión de Cox

|        |           | Puntuación        | gl    | Sig. |      |
|--------|-----------|-------------------|-------|------|------|
| Paso 8 | Variables | COSTE-EFECTIVIDAD | ,485  | 1    | ,486 |
|        |           | EFECTIVIDAD       | ,000  | 1    | ,987 |
|        |           | POBLACIÓN         | ,873  | 1    | ,350 |
|        |           | CRISIS            | 1,031 | 1    | ,310 |

Chi-cuadrado residual = 2,245 con 4 gl Sig. = ,691

Fuente: Elaboración propia

El valor y signo de los coeficientes B expuestos en la Tabla 61 proporcionan información acerca de qué manera las variables explicativas consideradas influyen en el tiempo hasta que suceda el evento. De este modo vemos que la existencia de mayor número de indicaciones en

la ficha técnica, el mayor número de CRC en otros países, el mayor valor de PIBpc autonómico y la realización de ensayos clínicos con un NPA en el centro hospitalario contribuyen a aumentar el “riesgo” (la probabilidad) de que la inclusión se produzca, es decir, favorecen la inclusión en la GFT. Por el contrario, la presencia de AETS en la CA, el mayor número de años transcurridos desde 1981 hasta la transferencia de competencias, la condición de medicamento huérfano y el mayor número de días transcurridos desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la adquisición del medicamento, disminuyen la probabilidad de su inclusión en la GFT.

Las pruebas ómnibus para el modelo muestran que la sucesiva incorporación de variables explicativas mejora el ajuste del modelo. En la Tabla 63 se muestran los resultados del octavo y último paso.

Tabla 63  
Prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo de regresión de Cox

|        | -2 log de la<br>verosimilitud | Global (puntuación) |    |      | Cambio desde el paso anterior |    |      |
|--------|-------------------------------|---------------------|----|------|-------------------------------|----|------|
|        |                               | Chi-cuadrado        | gl | Sig. | Chi-cuadrado                  | gl | Sig. |
| Paso 8 | 4060,193                      | 177,828             | 8  | ,000 | 8,808                         | 1  | ,003 |

Fuente: Elaboración propia

Finalmente, con objeto de comparar el tiempo medio de inclusión en la GFT en función de las dos variables asociadas con mayores valores absolutos de coeficiente B para cada signo en el modelo de Cox (las relacionadas con los ensayos clínicos y con la designación como medicamento huérfano), se llevaron a cabo análisis de Kaplan Meier con representaciones de las curvas de supervivencia.

La media de prolongación de tiempo para los NPA designados como medicamento huérfano respecto de los que no lo eran fue de 764,5 días, tal y como se puede calcular a partir de los resultados recogidos en la Tabla 64, estimando la diferencia entre ambos grupos respecto al tiempo medio de inclusión en la GFT.

Tabla 64

Medidas de centralización para la variable de tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica<sup>a</sup>. Distribución en función de la designación como medicamento huérfano

| MEDICAMENTO HUÉRFANO | Media      |              |                        |                        |
|----------------------|------------|--------------|------------------------|------------------------|
|                      | Estimación | Error típico | IC 95% Límite inferior | IC 95% Límite superior |
| SI                   | 2682,565   | 78,127       | 2529,436               | 2835,694               |
| NO                   | 1918,033   | 87,904       | 1745,740               | 2090,325               |

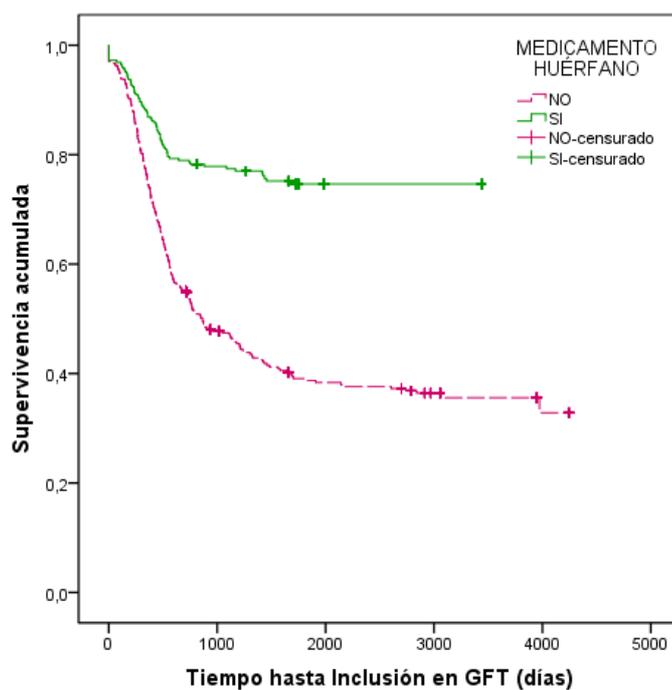
a: tiempo (días) transcurrido desde la autorización de registro por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica.

Fuente: Elaboración propia

En el Gráfico 23 se aprecia claramente la separación de las curvas de supervivencia para cada uno de los dos grupos; los NPA no huérfanos (línea continua verde) son incluidos en la GFT más rápidamente que los medicamentos huérfanos (línea discontinua magenta).

Gráfico 23

Curvas de función de supervivencia: tiempo hasta la inclusión en la GFT en función de la designación como medicamento huérfano



Fuente: Elaboración propia

El *log Rank test* aplicado sobre las dos curvas de supervivencia mostró un valor para Chi cuadrado de 75,402 y un valor p de  $3,84 \cdot 10^{-18}$ . La prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para ambos grupos (log Rank) proporciona un valor de p muy inferior a 0,05 lo que nos permite concluir que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas curvas.

De forma análoga, se aplicó el análisis de Kaplan Meier a la distribución de tiempos hasta la inclusión en la GFT entre los grupos establecidos por la variable ensayo clínico (véase la Tabla 65). El periodo hasta inclusión fue considerablemente superior en el grupo de centros que no habían participado en ensayos clínicos con el NPA candidato a inclusión, con una diferencia entre éstos y los centros que sí habían participado de 1.520,3 días.

Tabla 65

Medidas de centralización para la variable de tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica. Distribución en función de la designación como medicamento huérfano

| ENSAYO CLÍNICO | Media      |              |                        |                        |
|----------------|------------|--------------|------------------------|------------------------|
|                | Estimación | Error típico | IC 95% Límite inferior | IC 95% Límite superior |
| SI             | 1480,105   | 103,735      | 1276,785               | 1683,425               |
| NO             | 3000,378   | 83,483       | 2836,751               | 3164,005               |

a: tiempo (días) transcurrido desde la autorización de registro por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica.

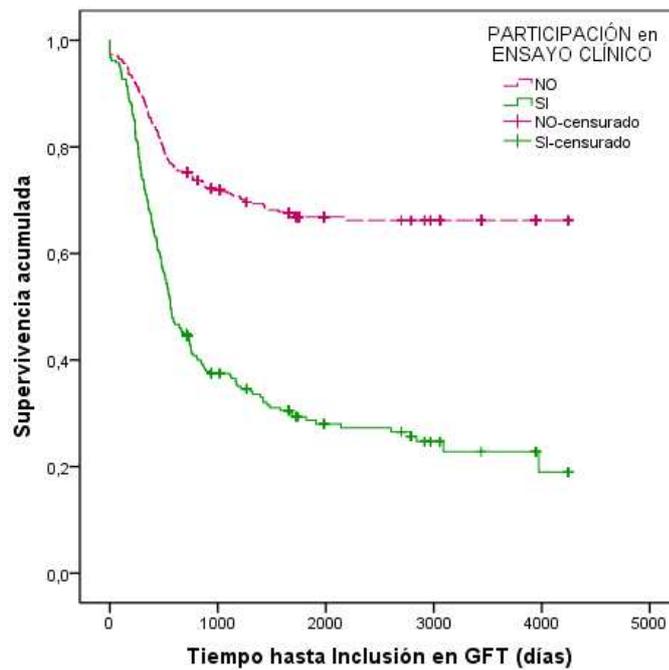
Fuente: Elaboración propia

En el Gráfico 24, donde se representan las curvas logarítmicas de los tiempos transcurridos desde la autorización de registro por la AEMPS hasta la inclusión en la GFT de los NPA en función de la participación o no en ensayos clínicos, se observa esta diferencia entre ambos grupos. La curva verde continua (participación en ensayo clínico) desciende mucho más rápidamente que la curva magenta discontinua (no participación en ensayo clínico), indicando

una tendencia a la inclusión de NPA mucho más rápida para el primer grupo. El *log Rank test* aplicado sobre las dos curvas de supervivencia mostró un valor para Chi cuadrado de 115,032 y un valor p muy inferior a 0,05 ( $p=7.74 \cdot e^{-27}$ ), confirmando que la diferencia entre ambas es estadísticamente significativa.

Gráfico 24

Curvas logarítmicas de función de supervivencia: tiempo hasta la inclusión en la GFT en función de la participación en ensayo clínico



Fuente: Elaboración propia



---

# 5. DISCUSIÓN

---



## 5.1. Sobre resultados descriptivos

La representación territorial obtenida en la muestra fue de 42 hospitales colaboradores distribuidos en 15 de las 17 CCAA. No se considera que la falta de datos de las 2 CCAA no colaboradoras, dado el bajo peso relativo de su población respecto al total de España, afecte negativamente a la generalización de las conclusiones obtenidas en el presente estudio. El porcentaje de colaboración de los hospitales seleccionados fue del 56%, superior al obtenido en otras iniciativas promulgadas desde el grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en relación a la actividad de las CFyT (Puigventós et al., 2011), en el que el 34% de los centros encuestados respondió al cuestionario.

El grupo de principios activos que cumplía los criterios de inclusión iniciales supuso el 11,0% del total de medicamentos con autorización de registro por la AEMPS en el periodo 2000–2010 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013). A pesar de su modesta representatividad en cuanto a la proporción de medicamentos comercializados en el periodo, los antineoplásicos se sitúan anualmente entre los primeros puestos en cifras de ventas, compartiendo liderazgo con los destinados al tratamiento de los efectos adversos derivados de estos primeros, como la anemia o neutropenia (Di Masi y Grabowski, 2007).

Prácticamente un tercio de los NPA obtuvo, dentro del procedimiento de registro centralizado, una autorización inicial “excepcional”, lo que implica la concesión de la misma previamente a la presentación de datos completos sobre eficacia, seguridad y calidad en los casos en que, por diversos motivos, no es factible la obtención de dicha información. Esta condición de excepcionalidad está sujeta necesariamente a revisiones periódicas a la luz de resultados de continuos ensayos clínicos, pudiendo obtener posteriormente, con apoyo en la evidencia científica, una autorización de registro “normal”. La proporción de casos con autorización bajo circunstancias excepcionales no es sorprendente en el ámbito de la oncología si se considera la gravedad de la afección, la baja prevalencia de determinados tipos

de tumor y la dificultad en el diseño de ensayos clínicos controlados frente a comparadores válidos. Al finalizar el periodo de estudio cuatro fármacos de los seleccionados continuaban aún con la designación “excepcional”. En la revisión hecha por el *Ludwig Boltzmann Institut* (Van der Vossen et al., 2013), se señalan exclusivamente tres de éstos: Clofarabina, Nelarabina y Trabectedina. Anagrelide, pese a continuar en la actualidad con la designación “excepcional”, no se recoge en la revisión de los austríacos. Esto puede ser debido a que no consideran la indicación para la que se utiliza Anagrelide (la trombocitemia esencial) como una enfermedad estrictamente neoplásica, quedando, por tanto, fuera de su ámbito de análisis.

El valor medio del lapso de tiempo empleado por la EMA para la autorización de registro, 461 días, se aproxima al obtenido por Russo et al. (2010) en su estudio sobre el acceso a medicamentos oncológicos en Italia, donde establece para su periodo de estudio un valor medio de 441 días. La discrepancia observada está relacionada con la diferente selección de los NPA incluidos en el estudio, que hace que los resultados no sean estrictamente comparables. Russo et al. por un lado, restringen su observación a los NPA autorizados por la EMA entre 2007 y 2009, en lugar de abarcar el periodo 2000- 2010 y, por otro lado, incluyen principios activos relacionados con la prevención del cáncer que en el presente estudio no han sido contemplados (por ejemplo: la vacuna contra el virus del papiloma humano). Los resultados obtenidos tanto en este estudio como en el de Russo et al. (2010), en torno a 14 o 15 meses, suponen el doble del periodo recogido en el Reglamento CEE 2309/93 según la cual “la Agencia garantizará que el dictamen del Comité se emita en un plazo de doscientos diez días a partir de la recepción de una solicitud válida”<sup>32</sup>. Aun considerando la tardanza exclusivamente atribuible a la EMA en sus labores de evaluación y administrativas, es decir, descontando el tiempo de “reloj parado” que la industria emplea en responder a cuestiones

---

<sup>32</sup> Reglamento CEE 2309/93. Véase la nota 12.

planteadas durante el proceso, tanto el valor medio obtenido en el presente estudio (341 días), como por Russo et al. (278 días) exceden el máximo teórico establecido (210 días).

El valor medio para la autorización de registro a nivel nacional (58,9 días) fue muy inferior al europeo, lo que era de esperar al tratarse de una mera trasposición de una decisión emitida por la Comisión Europea, si bien cabe reseñar que en este apartado se obtiene una variabilidad nada despreciable existiendo algún caso *outlier* con lapsos de tiempo incluso superiores a los 10 meses. Estos resultados no pueden ser comparados con los obtenidos por Russo et al. (261 días de media), ya que en el caso italiano el periodo comprende el tiempo desde la obtención de la autorización de registro nacional por la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) y la fijación de precio y condiciones de financiación por la misma entidad. Es decir, este valor realmente se correspondería con la variable “tiempo de fijación de precios por la CIPM”, que no fue posible calcular ante la falta de datos para la totalidad de los NPA incluidos en el estudio (véase el Anexo I).

El recorte del número de principios activos estudiados de 33 a 19 supuso una alteración, tanto cuantitativa como cualitativa del grupo de NPA. Además de la pérdida de una proporción importante de registros, fue inevitable renunciar al análisis sobre accesibilidad de determinados medicamentos “cabeza de grupo” que han supuesto un cambio de paradigma en el abordaje de determinados tumores, como es el caso del Imatinib para el tratamiento de, entre otras, la leucemia mieloide crónica, seguido de los inhibidores de la tirosin kinasa de segunda generación empleados en el tratamiento de esta patología (Eiring et al., 2011). La coexistencia en el territorio nacional de formas de dispensación diferentes para un mismo principio activo (desde el hospital, con los controles preceptivos ya descritos anteriormente, o desde la oficina de farmacia comunitaria tras la obtención del visado de inspección) de forma heterogénea en cuanto a las CCAA afectadas y a las fechas de implantación de cada una de las normas autonómicas hizo imposible un análisis comparativo de la disponibilidad de los principios activos involucrados (véase el Anexo II). El criterio de “inclusión en la GFT” no definía

adecuadamente el grado ni la velocidad de difusión de los principios activos afectados por normativas autonómicas que modificaban su ámbito de dispensación durante el periodo 2000-2010, pudiendo contribuir a una interpretación errónea de los resultados. Considérese el caso de un NPA, dispensado desde su autorización de comercialización en las oficinas de farmacia comunitarias hasta que, años después, pasara a ser dispensado desde los Servicios de Farmacia Hospitalarios. La asunción de esta última fecha (la de la inclusión en la GFT del hospital) como el primer momento en que el NPA estuvo disponible en la CA supondría “añadir artificialmente” un desfase temporal a la disponibilidad de dicho NPA. La inclusión en la GFT no se contempló hasta que no surgió la necesidad de su dispensación desde el ámbito hospitalario, sin embargo eso no significa que durante todo ese tiempo (desde su autorización de comercialización hasta su inclusión en la GFT) el NPA no estuviera disponible, más bien al contrario, en ese periodo la prescripción facultativa y la posterior obtención del visado de inspección eran los únicos requisitos para su dispensación desde las oficinas de farmacia comunitarias. Sin embargo, y a pesar del importante contratiempo que suponía la reducción de la muestra (fundamentalmente desde el punto de vista estadístico), ésta se consideró necesaria con el fin de evitar lo que habría supuesto una limitación metodológica muy importante, e incluso invalidante.

Para determinar la accesibilidad a los NPA se estableció como criterio la inclusión de los mismos en las GFT de los hospitales, considerando que la disponibilidad de un medicamento para su dispensación desde el Servicio de Farmacia está, salvo casos excepcionales, supeditado a su condición de “Incluido en la GFT”. En su estudio para Italia, Gori et al. (2010) emplearon como indicador la inclusión de los mismos dentro del formulario definido a nivel regional, entendiendo éste como el criterio más restrictivo que podían considerar ya que “no puede ser incluido en un formulario local un medicamento que no esté autorizado por la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), pero, por el contrario, sí puede excluirse [o no incluirse] a nivel local un medicamento autorizado por la AIFA”. Se evaluó la inclusión de ocho nuevos principios activos,

no todos ellos contemplados en el estudio que nos ocupa, en los formularios de 16 regiones italianas, obteniendo un porcentaje de inclusión muy elevado (el porcentaje global de inclusión, calculado según el método empleado en nuestro estudio, sería del 97,2%). Los resultados obtenidos en el presente estudio mostraron un porcentaje de inclusión muy inferior (por debajo del 50%), no alcanzando para ninguno de los NPA evaluados el 100% de inclusión en las GFT de las diferentes CCAA. La variabilidad en la difusión de los NPA entre las CCAA es mayor en el caso español, oscilando los porcentajes de inclusión por CCAA (datos unificados) entre un 36,8% para las autonomías más “conservadoras” y, más del doble, un 89,5% para las más proclives a incorporar los NPA a los formularios de sus hospitales. En el análisis pormenorizado del grado de inclusión de los cuatro principios activos comunes a ambos estudios (Cetuximab, Bevacizumab, Trastuzumab y Pemetrexed), si bien es cierto que las cifras de nuestro estudio son inferiores a las de Gori et al., las diferencias se ven acortadas respecto de los resultados para el conjunto analizado en cada estudio: Cetuximab (81,0% versus 93,8%), Bevacizumab (88,1% España versus 100% Italia), Trastuzumab (71,4% España versus 100% Italia) y Pemetrexed (81,0% España versus 87,5% Italia). Cabe tener en cuenta una última consideración en la comparación entre ambos trabajos; aunque comparten el mismo objetivo principal y metodologías relativamente similares, en el estudio italiano se consideran el nivel “regional” como el último filtro, sin embargo, existe la posibilidad de que un medicamento incluido en el formulario regional no sea finalmente adquirido por el centro hospitalario tras una decisión negativa de una comisión local análoga a la CFyT. Por tanto, podríamos esperar que en Italia el grado de acceso real a los medicamentos evaluados fuera inferior al reflejado por Gori y colaboradores.

A pesar de la utilidad del indicador “inclusión en la GFT”, que permitió construir de forma inequívoca la variable dependiente, ya que todos los centros hospitalarios entienden lo mismo por “medicamento incluido o no incluido en la GFT” y por “fecha de inclusión en la GFT”, se consideró necesario conocer, de forma complementaria, cuál era el grado de adquisición de

los NPA por los hospitales participantes (referido a los NPA adquiridos al menos en una ocasión). El porcentaje de adquisición, como era de esperar, fue muy superior al obtenido para la inclusión en la GFT, con un 82,1% versus 47,0%, respectivamente. Este valor informa de que, del global de 798 registros manejados (42 hospitales participantes, encuestados en relación con 19 NPA), el 82,1% había sido adquirido al menos una vez por alguno de los centros que colaboraron en el estudio y que, sin embargo, tan sólo el 47,0% del total de registros se encontraba incluido en las GFT de los hospitales. Por tanto, dentro del grupo de medicamentos adquiridos se recogen dos situaciones diferentes: la de los NPA que previamente habrían sido autorizados para su inclusión en la GFT por la CFyT (47,0% del global) y la de los NPA que, no estando incluidos en la GFT, resultaron adquiridos en alguna ocasión tras haber sido solicitados de forma individualizada por paciente, por motivos clínicos justificados, cumpliendo las condiciones establecidas en cada centro a tal efecto (35,1% del conjunto). Sin embargo, y aunque la adquisición de los NPA represente una mayor variedad de posibilidades de acceso, esta variable puede identificarse con una “foto fija” pero, a diferencia de la inclusión en GFT, en modo alguno permite extraer conclusiones en relación con la disponibilidad de los NPA oncológicos de forma continua. Su contribución sería, más bien, la de modular de alguna manera los resultados obtenidos para la inclusión, apuntando, con la diferencia de porcentajes obtenidos entre ambas, la existencia de otras posibles vías de acceso a los fármacos oncológicos al margen de la GFT, de modo que el hecho de no figurar en la “lista positiva” que supone la GFT no es necesariamente sinónimo de “acceso vetado”.

Jönsson y Wilking, en su “Informe Karolinska” de evaluación comparativa sobre la equidad y velocidad de acceso a innovaciones farmacológicas en 19 países Europeos, tomaron las cifras de ventas trimestrales proporcionadas por la consultora IMS Health (Jönsson y Wilking, 2005). Años más tarde, los mismos autores emplearon una metodología similar para el análisis de la situación en España. La información utilizada en este caso provenía del informe de la consultora IMS “MIDAS Q4” y también de datos internos de ventas “en el momento de la

introducción y/o primeras ventas” proporcionados por los laboratorios (Jönsson et al., 2007). Sin embargo, y aunque en cierta manera los datos de ventas y adquisiciones pudieran parecer superponibles, en este caso no podemos establecer paralelismos entre los resultados de Jönsson et al. y los del presente estudio. En primer lugar, los periodos temporales analizados son diferentes, de 1993 a 2004 en Jönsson et al. y de 2000 a 2010 en este trabajo, por lo que, como era de esperar, los principios activos evaluados tan solo coinciden en un único representante: Trastuzumab. En segundo lugar, los datos manejados por Jönsson et al. provienen de las cifras de ventas aportadas por la industria con incorporación de fuentes de información a lo largo de los años, incurriendo, entre otros, en sesgos de inclusión según se señala en un artículo de opinión sobre su informe (González López-Valcárcel B, 2007). Además, si bien los datos de ventas (expresados en euros por 100.000 habitantes) de laboratorios y las adquisiciones por los hospitales están relacionados, en los primeros no se especifica con detalle quién es el comprador, pudiendo tratarse de una institución pública, que sí centraría el interés de este estudio, o privada, que quedaría fuera de nuestro ámbito de análisis.

## 5.2. Sobre velocidad de inclusión en la guía farmacoterapéutica

Además de conocer el grado de inclusión o adquisición de los NPA, se consideró de especial interés determinar la velocidad a la que esta difusión se producía en cada uno de los centros encuestados. El valor medio obtenido para el tiempo hasta inclusión de los NPA en las GFT de los centros que colaboraron en el estudio fue de 516,1 días (aproximadamente 17 meses), sin embargo, este valor no puede considerarse muy representativo, teniendo en cuenta los amplios rangos obtenidos, con valores superiores del intervalo de 130,7 meses.

El procesamiento necesario en las fechas de adquisición para excluir los NPA obtenidos a través a través del “uso compasivo de medicamentos en investigación” puede haber infravalorado la velocidad de acceso en los centros en los que el fármaco se hubiera dispensado aún antes de estar disponible para su adquisición convencional. Sin embargo, se

consideró que esta vía de acceso tan específica, sujeta a condiciones restrictivas en lo que respecta al paciente y su enfermedad (Avendaño, 2009), vinculada a una elevada carga administrativa y con términos de contrato específicos para cada medicamento (proveyéndose el tratamiento a coste cero en algunos casos), no era comparable a lo que convencionalmente se entiende por adquisición. El estudio de Jönsson y colaboradores para España establece que “... la primera introducción es la autorización de comercialización o las primeras ventas, si el fármaco se vende bajo licencia especial antes de la autorización nacional” (Jönsson et al., 2007). Sus resultados, por los motivos ya expuestos anteriormente, no se consideran comparables a los del presente estudio.

Los tiempos medios de velocidad de acceso en el conjunto de las CCAA fueron, como era de esperar, más bajos para la adquisición de medicamentos (401,7 días), que para la inclusión en la GFT (516,1 días). La cuantía de los desfases entre las CCAA, calculada como diferencia entre los extremos, entre la CA pionera y la más rezagada, fue inferior para la adquisición de medicamentos (279,0 días) que para su inclusión en GFT (430,3 días). Es decir, el valor medio del tiempo empleado para la inclusión en las GFT fue más alto y, además, la amplitud de la horquilla entre las velocidades de acceso en las diferentes autonomías fue más amplia para este proceso que para la adquisición. Esto parece lógico si se tiene en cuenta que, cuanto mayor sea la complejidad técnica de un proceso, y mayor sea el número de agentes involucrados, mayor cabría esperar que fuese la probabilidad de introducir demoras en cada uno de los pasos y la potencial diversidad en los tiempos globales de acceso, considerados como la suma de los tiempos en cada uno de los sub-procesos que lo integran.

### **5.3. Sobre el “índice de acierto” de las Comunidades Autónomas**

Más allá de la mera cuantificación de los grados y velocidades de inclusión y adquisición, la aplicación del “índice de acierto” -de elaboración propia a partir de la consulta de fuentes sobre efectividad y coste-efectividad- mostró resultados interesantes. Contrariamente a lo

que cabría esperar, no se encontró una relación entre el grado de inclusión y el índice de acierto. Las CCAA más conservadoras, es decir, con menor número de NPA incluidos al final del periodo, no obtuvieron necesariamente mejores puntuaciones en el índice que aquéllas que demostraron ser más arriesgadas, incluyendo en sus formularios mayor número de NPA. Es decir, el hecho de incluir un menor número de principios activos durante el periodo de estudio no estuvo necesariamente relacionado con decisiones más acertadas, si bien es cierto que en ninguna de ellas se dio el peor escenario posible: la inclusión de pocos NPA, siendo todos ellos de perfil de efectividad bajo y ninguno de perfil de efectividad alto. Las CCAA más arriesgadas tampoco demostraron mayores tasas de acierto lo que, al menos por probabilidad estadística, hubiera sido lo esperable. Los resultados obtenidos se encuentran en un rango intermedio entre el peor y el mejor escenario teóricos posibles y se corresponden con la realidad percibida en la práctica habitual, en la que las decisiones rara vez se toman en un contexto de certeza absoluta. Por lo que respecta a la adquisición, las puntuaciones obtenidas en los índices de acierto fueron, como era de esperar, más bajas. En este caso la merma en la puntuación se debe a un “error por exceso”; esto es, al adquirir prácticamente la totalidad de NPA en la totalidad de hospitales, inevitablemente se incurrirá en la adquisición de aquéllos con efectividad no claramente positiva. El escaso margen de diferencia entre los porcentajes de adquisición de las diferentes CCAA no permite establecer comparaciones entre ellas, ya que prácticamente todos los NPA habían sido adquiridos en alguna ocasión en cada CA.

La construcción del índice de acierto pretendía reflejar los matices a tener en cuenta cuando se evalúa la actuación de un organismo en el complejo proceso de selección de los medicamentos. De este modo, la incorporación automática y expeditiva de todas y cada una de las novedades farmacológicas a los formularios, no sólo no es factible, o sostenible, desde el punto de vista presupuestario, sino que tampoco va necesariamente ligada a un incremento en la calidad de la atención provista. De este modo, deberían considerarse igualmente preocupante tanto la infrautilización de recursos (entiéndase en este caso como la no

disponibilidad de un medicamento necesario), como la sobreutilización de los mismos (entiéndase la disponibilidad y uso de un medicamento no realmente necesario o con posibilidades de ser sustituido por otro con un perfil beneficio-riesgo más favorable o mejor conocido) ya que esta última implica, además, “la posibilidad de que los pacientes corran riesgos sin beneficio o, aún peor, que consigan lo que la neolengua de cierta gestión pública llamaría *beneficios negativos*” (Peiró et al., 2005). Por tanto, una descripción de las condiciones de accesibilidad a las innovaciones oncológicas en nuestro país debe necesariamente ir más allá de la respuesta a las cuestiones sobre grado y velocidad de inclusión en las GFT, para ello se consideró preciso identificar los factores que influyen en dicho proceso.

#### **5.4. Sobre condicionantes de la inclusión en la guía farmacoterapéutica**

Contrariamente a lo que se había enunciado en dos de las hipótesis iniciales, ni la efectividad del NPA ni su ratio coste-efectividad se relacionaron con el grado ni la velocidad de inclusión en la GFT, al no incorporarse como variables explicativas en los modelos finalmente elegidos. Esta falta de correlación puede atribuirse a falta de datos que unánimemente avalen la efectividad, y por extensión el coste-efectividad, en la mayor parte de los NPA evaluados. En primer lugar, si bien la demostración de eficacia (junto con la seguridad y calidad) es un requisito indispensable para la concesión de autorización de registro por las agencias reguladoras, ésta es probada en el contexto de los ensayos clínicos, donde las condiciones de utilización están estrictamente controladas y el tipo de pacientes son cuidadosamente seleccionados, situación que dista mucho de las condiciones reales de uso en las que, posteriormente a su comercialización, deberá demostrar su efectividad (Bombardier y Maetzel, 1999). Es decir, las innovaciones farmacológicas vienen avaladas por estudios que demuestran su eficacia, condición necesaria, pero no suficiente, para afirmar que presentan una efectividad claramente positiva. En segundo lugar, en los ensayos clínicos pivotaes el comparador elegido no siempre es un tratamiento farmacológicamente activo, pudiendo

enfrentarse a un placebo o a cuidados de soporte. A pesar de que este enfoque es aceptable desde la perspectiva de la autorización de registro, estos criterios permiten la comercialización de nuevos medicamentos que no suponen verdaderas innovaciones, ni un avance terapéutico claramente objetivable (Delgado et al., 2007), lo que es insuficiente para la toma de decisiones sobre su incorporación a la financiación por un sistema nacional de salud, donde la efectividad debe de considerarse en términos de “ganancia” (mayor eficacia, menor toxicidad o mejores condiciones de administración). Al introducir el componente de valoración de costes, se añaden otros nuevos problemas a los ya comentados para la efectividad, principalmente en relación con la inexistencia de un umbral que delimite claramente qué se considera aceptable desde el punto de vista del coste-efectividad en España (Sacristán et al., 2002). Esto obligó a tomar como referencia las valoraciones de organismos internacionales o de la literatura, sin olvidar, sin embargo, que la disponibilidad a pagar por unos determinados resultados puede estar influida por diversos factores, culturales, sociales y económicos, dificultando la traslación de dichas valoraciones de uno a otro entorno. La existencia de valoraciones no concordantes en las fuentes revisadas se tradujo en dificultades a la hora de establecer el algoritmo de decisión adecuado para la construcción de las variables “valoración global sintética de la efectividad” y “valoración global sintética del coste-efectividad”.

No obstante, a pesar de la trascendencia que el criterio de eficiencia debería tener en la toma de decisiones sobre cobertura de las innovaciones farmacológicas, se trata de un factor más a considerar, no necesariamente del factor determinante; sirva de ejemplo en caso de Trastuzumab en Australia. En el año 2000, posteriormente a su autorización para el tratamiento en el cáncer de mama metastásico, el PBAC rechazó su cobertura hasta en tres ocasiones debido a su ratio coste-efectividad inaceptable. Sin embargo, la intensa movilización social hizo que, antes de las elecciones federales de 2001, éste fuera financiado aparte mediante un programa independiente del PBS. Posteriormente, cuando en 2006 Trastuzumab obtuvo la autorización de registro para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, el

Ministro de Sanidad anunció, en medio de una fortísima presión mediática, la financiación de dicho tratamiento a pesar de las reticencias iniciales del PBAC (Wilson et al., 2008). De ahí, entre otras razones, que se considerase de interés comprobar la incidencia que otros factores podían tener sobre la incorporación de los NPA a los formularios de los hospitales.

La participación del hospital en ensayos clínicos con el NPA se mostró, tal y como se había enunciado en las hipótesis, como un fuerte factor favorecedor para la inclusión en la GFT del mismo. La utilización del principio activo, aun dentro del contexto controlado de un ensayo clínico, lo aproxima a los profesionales (tanto médicos como farmacéuticos), que se familiarizan con su manejo, ejerciendo una suerte de “efecto publicitario” dentro de la propia institución. De este modo, una vez que el medicamento sea comercializado, la solicitud para la inclusión en la GFT por parte de los facultativos participantes en el ensayo será, probablemente, inmediata. Por otra parte, en caso de que el NPA haya demostrado resultados positivos en el ensayo clínico en el centro, éstos serán mencionados (formalmente, como parte de la solicitud o de forma oficiosa), reforzando con ellos a los datos procedentes de otros ensayos clínicos publicados, incrementando así la probabilidad de su inclusión en el formulario del hospital.

La designación como medicamento huérfano por la EMA se relacionó con una menor probabilidad de ser incluido en la GFT de un hospital. La propia definición de medicamento huérfano proporciona la primera justificación para este hecho: la baja prevalencia de la patología para la que se utiliza, en la UE menos de 5 casos por cada 10.000 habitantes. De este modo, dado que el número de pacientes candidatos a recibir tratamiento con estos fármacos es bajo, las oportunidades para su utilización son escasas. Por esta razón, en general, su falta de representación en las GFT pueda derivar más de la ausencia de propuesta para su inclusión -motivado por la falta de necesidad de su utilización- que de una negativa por parte de la CFyT. Por otra parte, el grado de incertidumbre asociado al valor terapéutico añadido se ve maximizado en este grupo ya que, debido al bajo número de pacientes y, en muchos casos, a la

inexistencia de alternativas disponibles, el proceso de valoración de evidencias para la obtención de su autorización de registro es más laxo para éstos que para el resto de medicamentos (Prescrire International, 2007). Además, estos fármacos se incorporan al mercado con precios muy elevados -teóricamente justificados por la intensa inversión en I+D vinculada al estudio de enfermedades tan poco prevalentes y por la necesidad de compensar dicho esfuerzo e incentivar la investigación- lo que hace que sus ratios coste-efectividad sean generalmente desfavorables. Su elevado coste unitario hace que, a pesar del bajo número de pacientes candidatos a ser tratados con ellos, el impacto en el presupuesto de los centros hospitalarios sea muy fuerte. Esto, en un entorno de restricciones presupuestarias se traduce en un elevado coste de oportunidad “que limita los fondos para tratar y cuidar... a los otros colectivos de enfermos, raros y no raros” (Campillo y Peiró, 2009).

El informe *Barreras de acceso al paciente de los fármacos oncológicos* identificó las estructuras autonómicas de evaluación de fármacos y otros grupos de coordinación como barreras operativas para dicho acceso (SEOM, 2007). En el presente estudio, sin embargo, la existencia de AETS de ámbito autonómico no se manifestó como un factor negativo (ni tampoco favorecedor) para la difusión de los NPA. En algunas CCAA, un informe favorable en relación a un medicamento emitido por la agencia evaluadora autonómica supone la incorporación automática del mismo a las GFT de los hospitales de dicha CA. En estos casos, la AETS no supondría un filtro “adicional” a las CFyT de los hospitales, sino que se comportaría, en el aspecto de la selección de medicamentos, como un sustituto de éstas. Sin embargo, este no es un procedimiento generalizado en todas las CCAA con AETS autonómica, ni se aplica necesariamente a todos los medicamentos evaluados en el presente estudio. Por otra parte, tampoco es de esperar que este procedimiento acelere la inclusión respecto de las otras CCAA que carecen de AETS autonómica ya que el procedimiento de análisis y evaluación, así como los trámites administrativos pueden ser análogos a los empleados por las CFyT de cada uno de

los hospitales. Sí contribuiría, sin embargo, a la unificación de fechas de inclusión entre los hospitales de la misma CA.

El mayor número de indicaciones recogidas en la ficha técnica de un NPA se relacionó con un mayor grado de inclusión en las GFT. La explicación presentada para la variable de “medicamento huérfano” sería aplicable pero, en este caso, a la inversa: las sucesivas extensiones de indicación contribuyen a ampliar la población subsidiaria de recibir el tratamiento con ese medicamento o, expresado en otros términos, amplían el mercado. Así, si bien es cierto que se consideró a efectos de todas las evaluaciones exclusivamente la primera indicación obtenida por el medicamento, la concesión de indicaciones posteriores generaría más oportunidades de utilización del medicamento. Es decir, la necesidad de su inclusión en la GFT sería mayor y más numerosos serían los facultativos que potencialmente pudieran solicitar su inclusión por lo que la probabilidad de evaluación por parte de la CFyT y, por añadidura la probabilidad de inclusión, se vería incrementada.

La presencia de CRC en mercados de referencia se relacionó, tal y como se había previsto en las hipótesis iniciales, con un mayor grado de inclusión en las GFT de los hospitales. La presencia de este tipo de acuerdos en mercados de referencia, lejos de disuadir la difusión de los medicamentos involucrados (ligados a una marcada incertidumbre), ejerce un efecto “publicitario” que allanaría el camino para que las grandes multinacionales introdujesen estos medicamentos en otros países. Es decir, para la industria farmacéutica es más rentable conseguir asegurar la financiación de un determinado medicamento en un sistema sanitario de referencia (léase, evitar la exclusión), aun a costa de sacrificar parte de sus beneficios al ligarlo a la consecución de resultados. De esta forma, no sólo garantiza la financiación, por ejemplo en el Reino Unido, sino que además ejerce un efecto publicitario en los países del entorno que serán más receptivos a la financiación de un medicamento cuando éste ya esté incluido en la prestación del NHS (continuando con el ejemplo), independientemente de las condiciones

(generalmente no conocidas por estar sujetas a acuerdos de confidencialidad) con las que esta inclusión se hubiera producido (Adamski et al., 2010).

Por último, el PIBpc de las CCAA se comportó como factor favorecedor de la inclusión en la GFT de los NPA de modo que, cuanto mayor fuera el valor de esta variable, mayores serían las probabilidades de inclusión. Parece lógico pensar que cuanto mayor sea el nivel de renta de una CA, mayor proporción de su presupuesto podrá dedicar al gasto sanitario y, por ende, a la financiación de medicamentos, en línea con la afirmación de que “cada país gasta en salud lo que se puede permitir” (López i Casanovas, 2010). La mayor disponibilidad de fondos podría traducirse en el establecimiento de un umbral más laxo para la ratio coste-efectividad, permitiendo la inclusión en los formularios de NPA que, de otro modo, serían considerados inaceptables desde el punto de vista de la eficiencia y, probablemente, no incluidos en los mismos.

El análisis de la información empleando los modelos de datos de panel confirmó, considerando globalmente ambos modelos (Modelo 1 y Modelo 2), los hallazgos obtenidos con el método logit: la participación en ensayos clínicos con el NPA y el valor del PIBpc de la CA se comportaron como factores favorecedores de la inclusión de los NPA en las GFT en los modelos de efectos fijos, agrupando los datos por hospitales. Al aplicar los modelos de efectos aleatorios se constató la aportación que otras variables, inherentes a cada NPA, es decir invariables para cada NPA, y por tanto no observables en los modelos de efectos fijos: el número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del producto y la existencia de CRC con el NPA en mercados de referencia (con coeficiente de signo positivo) y la designación como medicamento huérfano (con coeficiente de signo negativo). Los valores obtenidos en los indicadores de las varianzas intra e intergrupo manifestaron que, la variabilidad observada “dentro” del grupo de los principios activos era más relevante que la observada entre los diferentes principios activos entre sí. Es decir, la inclusión en las GFT estaría más fuertemente condicionada por diferencias existentes entre los centros hospitalarios (o CCAA), o por factores

no detectados en el presente estudio, que por las características inherentes de cada principio activo. No obstante, como se ha señalado anteriormente, las aplicaciones empíricas de los datos de panel en este trabajo, debidas a sus rasgos diferenciales en relación con la selección de la dimensión “geográfica” en lugar de temporal y con la categorización de la variable dependiente como dicotómica, obligan a una interpretación cautelosa de los resultados obtenidos con este método.

### 5.5. Limitaciones

El presente estudio refleja la información obtenida de 42 centros hospitalarios pertenecientes a 15 CCAA que voluntariamente accedieron a colaborar. Si bien se considera que, por su distribución geográfica y sus características particulares, pueden considerarse una buena representación de la situación y no se ve comprometida la generalización a todo el territorio español, obviamente no se trata de la totalidad de los centros hospitalarios de referencia en los que se prescriben tratamientos quimioterápicos.

El amplio periodo temporal de estudio (desde 2000 hasta 2010) impidió disponer de registros en relación con la inclusión de determinados NPA, especialmente en el caso de fechas de inclusión recogidas en las correspondientes actas de las CFyT en soporte papel que fueron extraviadas o destruidas tras el vencimiento del periodo de archivo preceptivo. Estos valores fueron tratados como perdidos, por lo que no contribuyeron al cálculo de los desfases temporales. Puede deducirse por tanto que, especialmente en el caso de los NPA más antiguos, los tiempos hasta el acceso estén sobreestimados ya que exclusivamente se emplearon en el cálculo aquéllas fechas de las que se disponía, las más actuales, y sin embargo no fueron tenidas en cuenta las más tempranas; las perdidas.

La falta de concordancia en lo que respecta a la valoración de la efectividad, ya percibida para algunos principios activos en la revisión bibliográfica, puede haber condicionado la

construcción de las variables de valoración sintética de efectividad y coste-efectividad, así como del “índice de acierto” elaborado a partir de las mismas.



---

# 6. CONCLUSIONES

---



## 6.1. Conclusiones

- I. El grado de inclusión de los nuevos principios activos antineoplásicos en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales fue muy inferior al grado de adquisición de los mismos, lo que evidencia que la no inclusión de un principio activo en un formulario no significa necesariamente la denegación del acceso al mismo.
  
- II. Se detectaron diferencias en la probabilidad de inclusión de los nuevos principios activos antineoplásicos en los formularios de los hospitales. Las variables que, según los modelos logit elaborados, condicionaron positivamente la inclusión de los principios activos en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales fueron: la participación del centro en un ensayo clínico con el principio activo, el mayor número de indicaciones recogidas en la ficha técnica del medicamento, la existencia de contratos de riesgo compartido en relación con el principio activo en mercados internacionales de referencia y el mayor PIBpc de la Comunidad Autónoma. Por el contrario, la designación como medicamento huérfano demostró condicionar negativamente la inclusión de dicho fármaco en los formularios de los hospitales.
  
- III. Se observaron diferencias en los grados de inclusión de las innovaciones antineoplásicas en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales participantes. La estimación por efectos fijos del modelo inicial relacionó la presencia y magnitud de estas diferencias con las características intrínsecas de cada principio activo. La posterior estimación mediante efectos aleatorios del modelo ampliado detectó asimismo una relación entre la demarcación geográfica y la presencia y magnitud de dichas diferencias.

- IV. Los análisis de supervivencia aplicados identificaron, de nuevo, que la participación del hospital en ensayos clínicos con el principio activo aceleraba la velocidad de inclusión de dicho principio activo en la guía farmacoterapéutica del centro. Por el contrario, la designación como medicamento huérfano ejercía el efecto contrario, prolongando el tiempo transcurrido desde la autorización de registro del medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hasta su inclusión en los formularios de los hospitales.
- V. Las diferencias detectadas en los grados de adquisición de las innovaciones oncológicas fueron muy inferiores a las detectadas para la inclusión en las guías farmacoterapéuticas, ya que gran parte de los principios activos analizados habían sido adquiridos, al menos en una ocasión, por los hospitales participantes en el estudio.
- VI. El tiempo medio transcurrido, considerando globalmente todas las innovaciones antineoplásicas y todos los hospitales participantes, fue considerablemente inferior para la adquisición de las mismas que para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas. Esto pone de manifiesto la diferencia en cuanto a complejidad y requerimientos técnicos y administrativos de uno y otro proceso.
- VII. La velocidad de acceso a los nuevos principios activos antineoplásicos, medida como tiempo hasta la inclusión en la guía farmacoterapéutica, presentó desfases temporales notables entre las Comunidades Autónomas analizadas.
- VIII. Los valores obtenidos para los tiempos hasta la adquisición de los nuevos principios activos también reflejaron la existencia de desfases importantes entre las diferentes Comunidades Autónomas.
- IX. La participación del hospital en un ensayo clínico con un determinado principio activo se relacionó de forma muy importante, tanto con una mayor probabilidad, como con

un mayor grado y velocidad de inclusión del principio activo en la guía farmacoterapéutica de los centros.

- X. La designación como medicamento huérfano se relacionó de forma significativa, tanto con un menor grado, como con una menor probabilidad de inclusión en las guías farmacoterapéuticas así como con una menor velocidad para la inclusión.
- XI. La existencia de contratos de riesgo compartido con el principio activo en mercados internacionales de referencia se manifestó como un factor favorecedor de la inclusión del mismo en las guías farmacoterapéuticas de modo que, a mayor número de países con acuerdos de este tipo, mayor probabilidad y mayor grado de inclusión.
- XII. El número de indicaciones recogidas en la ficha técnica de un medicamento se correlacionó con una mayor probabilidad de inclusión del mismo en las guías farmacoterapéuticas, incrementándose con cada nueva extensión de indicación autorizada por la agencia reguladora correspondiente.
- XIII. El valor de PIB *per cápita* de la Comunidad Autónoma demostró influir en la inclusión en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales ubicados en ella de modo que, cuanto mayor fuera este valor, más se incrementaba tanto la probabilidad, como el grado de inclusión.
- XIV. Las valoraciones de la efectividad y el coste-efectividad de los nuevos principios activos antineoplásicos, según los algoritmos elaborados *ad hoc* para el presente estudio, no demostraron ser predictores relevantes de la inclusión de dichos principios activos en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales encuestados.

- XV. La presencia de agencias evaluadoras de tecnologías sanitarias de ámbito autonómico no se manifestó como un condicionante, ni positivo ni negativo, de la inclusión de las innovaciones oncológicas en las guías farmacoterapéuticas.

## 6.2. Aportaciones de la tesis doctoral

Según nuestro conocimiento, el presente estudio es el primero elaborado en el territorio español que analiza las diferencias en la accesibilidad a las innovaciones oncológicas en un periodo amplio de tiempo (10 años).

El empleo de la inclusión en las GFT de los hospitales como criterio de medida para la determinación de la accesibilidad a las innovaciones, complementado por los datos correspondientes a la adquisición de los mismos, proporciona una descripción de la realidad más rica que otros estudios realizados a partir de datos de ventas de la industria.

El carácter interdisciplinar del presente estudio permite analizar un amplio abanico de factores condicionantes de la accesibilidad a las innovaciones oncológicas, tanto desde la perspectiva clínica (en la teoría y en la práctica), como desde el punto de vista socioeconómico, identificando variables explicativas hasta ahora no contempladas en otros análisis.

La construcción de modelos con apoyo en los datos empíricos obtenidos ha permitido, no sólo identificar, sino también determinar el grado de influencia de los factores condicionantes/variables explicativas en la inclusión de las innovaciones en las GFT.

## 6.3. Futuras líneas de investigación

- I. Como sugiere la comparación de los resultados obtenidos para la adquisición y la inclusión en las GFT, especialmente en el caso de los medicamentos antineoplásicos, la variabilidad en las potenciales vías de acceso es amplia. El presente estudio ha analizado el grado y velocidad de difusión de las innovaciones oncológicas a partir del

momento en que éstas hubieran obtenido su autorización de registro por la AEMPS. Sin embargo, dado que éste no es el único camino para el acceso a los nuevos medicamentos, puede resultar interesante estudiar otras potenciales vías. A través de la aplicación “Acceso a medicamentos en situaciones especiales”, se pueden conseguir, mediante el uso compasivo de medicamentos en investigación (en adelante, uso compasivo), determinados medicamentos previamente a que éstos sean autorizados por la AEMPS. Para ello es necesario que los pacientes que cumplan unos requisitos establecidos por el laboratorio comercializador (en relación con la evolución de su enfermedad, tratamientos previos recibidos o parámetros clínicos o analíticos) y contar con la autorización del MSSSI, además del consentimiento informado del propio paciente. Muchos de estos medicamentos se proveen a coste cero hasta que se obtiene su autorización de registro por la AEMPS, o hasta que se comercializa, o hasta la finalización de los tratamientos que se inician bajo ésta (las condiciones se establecen para cada medicamento en particular).

El uso compasivo de medicamentos presenta *a priori* características que lo hacen especialmente “atractivo”, tanto para las administraciones, como para los profesionales y pacientes. En primer lugar, se dispone de tratamientos muy novedosos, que generalmente han generado una elevada expectación y vienen acompañados de una intensa promoción en congresos y publicaciones científicas, de una forma muy temprana. En segundo lugar, la utilización de estos medicamentos va unida a un “ahorro” (en costes directos asociados al gasto en medicamentos) ya que los pacientes están recibiendo tratamiento para su enfermedad a coste cero, al menos inicialmente. Sin embargo, esta situación cambia radicalmente una vez que estos medicamentos obtienen su autorización de registro por la agencia reguladora competente y son comercializados a precios, generalmente, muy elevados (la ratio coste-efectividad, obviamente muy favorable cuando el coste de adquisición era cero,

ya no lo será tanto). En este nuevo escenario cabe plantearse varias cuestiones: ¿Qué hacer con los tratamientos iniciados en la situación pre-autorización? Y ¿Cómo proceder con los pacientes que hubieran cumplido las condiciones para acceder al fármaco a través del uso compasivo en caso de haberse indicado el tratamiento en la situación pre-autorización, pero a quienes dicho tratamiento se prescribe en el momento pos-autorización, cuando éste presenta un precio mucho más elevado? Se considera, por tanto, de especial interés el análisis comparativo del grado y la velocidad de acceso a las innovaciones antineoplásicas en ambos escenarios, teniendo en cuenta que existen importantes factores condicionantes que se distribuyen de forma desigual antes y después de la autorización de registro y posterior comercialización de los medicamentos. Por otra parte, de forma análoga a como se ha observado en el presente estudio para la participación en ensayos clínicos, parece lógico que la disponibilidad de un determinado medicamento a través del uso compasivo en un hospital pueda condicionar positivamente su posterior adquisición e inclusión en la GFT de dicho centro.

- II. El contexto socioeconómico existente en el país desde el año 2008 ha propiciado la adopción de medidas reactivas con repercusión en el ámbito sanitario, y más concretamente en el sistema de fijación de precios y financiación de los medicamentos. El periodo de tiempo abarcado por el presente estudio coincidió en su parte final con el agravamiento de la crisis económica, sin embargo, su recorrido temporal ha sido insuficiente para poder estimar el impacto que las iniciativas, estatales y autonómicas, pueden haber tenido en la accesibilidad a las innovaciones antineoplásicas. Se propone, por tanto, la realización de un nuevo estudio que incorpore los nuevos principios activos autorizados desde 2010, extendiendo el periodo de observación hasta el año 2015, de modo que se disponga de una perspectiva temporal más amplia para la evaluación de las consecuencias de las

acciones emprendidas. Por otra parte, la ampliación del número de principios activos estudiados permitiría establecer una clasificación más detallada de éstos que potencialmente reduciría la heterogeneidad entre los hospitales (o, en su caso, las CCAA) y que, en cualquier caso, permitiría comprobar el grado de robustez de los resultados de nuestro estudio, comprobando en qué medida son sensibles o no al nivel de clasificación.

- III. La aplicación del modelo de datos de panel se planteó como un análisis complementario al modelo logit. Las particularidades del panel diseñado en el presente estudio (la sustitución de la dimensión de tiempo y la variable dependiente categórica) obligan a interpretar sus resultados con cautela. Actualmente se está desarrollando un nuevo método que combina en un mismo modelo ambos tipos de análisis, se trataría de realizar una regresión lineal dentro de un conjunto de datos estructurados como un panel. Es posible que el análisis de los datos disponibles a través de esta nueva modalidad pudiera superar alguna de las limitaciones metodológicas ya comentadas.



---

# 7. ANEXOS

---



## Anexo I: Fijación de precios de medicamentos. Consultas realizadas

A partir del año 2007, la fecha de fijación de precio para un determinado medicamento figura en las actas o acuerdos disponibles para su consulta en la página del MSSSI. Sin embargo, esta información no está publicada para años anteriores a éste.

En el caso de medicamentos con dispensación en oficina de farmacia con receta médica, este dato puede obtenerse a través de la consulta del nomenclátor de facturación, disponible en la misma página web, para cualquier año. Sin embargo, por motivos ya justificados anteriormente, la totalidad de medicamentos evaluados pormenorizadamente en el estudio (n=19) eran medicamentos dispensados exclusivamente desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria. Por ello, se trató de obtener la información necesaria a través de la solicitud de los datos a los organismos implicados en la fijación de precios de medicamentos. En la Tabla 66 se exponen las etapas del proceso y sus resultados.

Tabla 66 (continúa)

Etapas del proceso de consulta sobre las fechas de fijación de precios de los medicamentos

| Consulta                                                                                                                         | Respuesta                                                                                                                                                            | Comentario                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Correo electrónico a direcciones de contacto presentes en la página web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad | Sin respuesta                                                                                                                                                        | -                                                                                                                        |
| Correo certificado al Director General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia                   | Nomenclátor para medicamentos con receta en oficina de farmacia                                                                                                      | Ya disponíamos de acceso a esa información                                                                               |
|                                                                                                                                  | Nos remitió al Área de Información de Medicamentos y Productos Sanitarios (sin especificar dirección ni Organismo del que depende) facilitando un número de teléfono | Se desconoce cómo dirigirnos al Área mencionada. Se intenta contactar por teléfono en diferentes horarios sin respuesta. |

Tabla 66 (continuación)

Etapas del proceso de consulta sobre las fechas de fijación de precios de los medicamentos

| Consulta                                                                                                                                                                                                                     | Respuesta                                                                                                                                                        | Comentario |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Correo certificado al Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, adjuntando respuesta del Director General.                                                   | Nos remitieron a un Área dentro de la propia Dirección. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no dispone de la información que solicitamos. | -          |
| Correo certificado al Área de Información de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, adjuntando respuesta del Director General. | Sin respuesta                                                                                                                                                    | -          |

Fuente: Elaboración propia

## Anexo II: Modificación de las condiciones de dispensación

La mayor parte de los medicamentos citostáticos orales autorizados en España recibieron inicialmente la consideración de diagnóstico hospitalario. Esto suponía que, tras un informe inicial de un facultativo especialista, éstos podían ser prescritos por cualquier médico del SNS y posteriormente ser dispensados en las oficinas de farmacia comunitarias a elección del usuario. Sin embargo, algunas CCAA han dispuesto a lo largo de los últimos años instrucciones de aplicación en su ámbito para modificar el circuito de dispensación de estos medicamentos. En términos generales, estas resoluciones estaban basadas en lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. En el artículo 2.6 de esta ley se establece que la custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá a las oficinas de farmacia abiertas al público y legalmente autorizadas, así como a los Servicios de Farmacia de los hospitales, de los centros de salud y de las estructuras de atención primaria del SNS, para su aplicación dentro de dichas instituciones o para los medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de atención a la salud.

Adicionalmente, en el artículo 88 de la citada Ley 29/2006, se reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el SNS, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y utilización de los medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las CCAA en el ejercicio de sus competencias.

Por ello, al estar los medicamentos antineoplásicos orales vinculados a procesos de ámbito hospitalario, siendo necesaria la implicación de un equipo multidisciplinar para una particular supervisión, vigilancia y control, en algunas CCAA las autoridades competentes consideraron oportuno establecer su dispensación a través de los Servicios de Farmacia de los Hospitales.

No obstante, estas instrucciones autonómicas se implementaron de forma heterogénea a lo largo del territorio nacional en relación con:

1.- Adopción o no de medidas de modificación de la dispensación: no todas las CCAA llegaron a implementar esa normativa (véase la Tabla 67).

Tabla 67

Listado de CCAA con o sin normativa autonómica para dispensación hospitalaria de aneoplásicos orales categorizados como diagnóstico hospitalario

| Normativa autonómica para dispensación hospitalaria de antineoplásicos orales |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Sí                                                                            | No                      |
| Galicia                                                                       | Islas Canarias          |
| Cantabria                                                                     | Castilla y León         |
| Murcia                                                                        | País Vasco              |
| Castilla La Mancha                                                            | Islas Baleares*         |
| Madrid                                                                        | Principado de Asturias* |
| Comunidad Valenciana                                                          | Extremadura*            |
| Aragón                                                                        | Cataluña**              |
| Andalucía                                                                     |                         |

\* Sólo dispensación de algunos medicamentos concretos.

\*\* Regulado a través de recomendaciones de CatSalut dirigidas a los hospitales pero no traducido en normativa formal.

Fuente: Elaboración propia

2.- Medicamentos antineoplásicos afectados: la normativa desarrollada afectó de forma diferente a uno u otro principio activo según la CA. Véase el ejemplo recogido en Tabla 68. En relación con el principio activo Lapatinib, pese a tener consideración como medicamento de diagnóstico hospitalario desde su autorización por parte de la AEMPS, se estableció su dispensación desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria en diferentes momentos según la CA que consideremos hasta abril de 2012, momento en el que se reguló a nivel nacional su dispensación hospitalaria para todo el territorio español.

Tabla 68

Fecha de inicio de dispensación de Lapatinib desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria en cada Comunidad Autónoma

| Comunidad Autónoma   | Fecha de inicio de dispensación |
|----------------------|---------------------------------|
| GALICIA              | 09/05/2007                      |
| CANTABRIA            | 01/10/2008                      |
| MURCIA               | 01/01/2009                      |
| MADRID               | 01/06/2009                      |
| COMUNIDAD VALENCIANA | 18/01/2010                      |
| ARAGÓN               | 01/04/2010                      |
| ANDALUCÍA            | 21/01/2011                      |
| ASTURIAS             | 01/04/2012                      |
| CASTILLA LA MANCHA   | 01/04/2012                      |
| CASTILLA Y LEÓN      | 01/04/2012                      |
| EXTREMADURA          | 01/04/2012                      |
| ILLES BALEARS        | 01/04/2012                      |
| ISLAS CANARIAS       | 01/04/2012                      |
| PAÍS VASCO           | 01/04/2012                      |
| CATALUÑA             | NS/NC                           |

Fuente: Elaboración propia

En el año 2010, por resolución de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, desde el 1 de abril ese mismo año, los fármacos que contenían el principio activo Lenalidomida, en todas sus presentaciones, pasaron a tener la calificación de uso hospitalario en todas las CCAA. Anteriormente estaba calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario.

En noviembre de 2011, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios modificó el nomenclátor oficial de productos farmacéuticos de modo que los medicamentos que contenían Sunitinib pasaran a tener calificación de uso hospitalario y fueran dispensados a través de los Servicios de Farmacia de los hospitales españoles.

A principios del año 2012, el MSSSI estableció, para todas las CCAA, el cambio de las condiciones de prescripción y dispensación de un listado de medicamentos cuyos principios activos se relacionan en la Tabla 69, y que se corresponden en su mayor parte con el subgrupo que nos ocupa (marcados con \*).

Tabla 69

Relación de medicamentos que han pasado a dispensación en los Servicios de Farmacia de los hospitales, por Resolución de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (30 de marzo de 2012)

|               |              |
|---------------|--------------|
| Capecitabina* | Lapatinib*   |
| Bexaroteno    | Nilotinib*   |
| Dasatinib*    | Omalizumab   |
| Erlotinib*    | Ribavirina   |
| Etanercept    | Sorafenib*   |
| Gefitinib*    | Temozolomida |
| Imatinib*     | Ustekinumab  |

Fuente: Elaboración propia

A partir del 1 de abril de 2012, dichos medicamentos se incluirían en el nomenclátor oficial de productos farmacéuticos como de uso hospitalario, siendo dispensados desde los Servicios de Farmacia de los hospitales.

3.- Momento de aplicación: desde el año 2007 hasta 2012, momento en el que se estableció la dispensación hospitalaria para todos los medicamentos de este grupo en todo el territorio español, la incorporación al circuito hospitalario fue paulatina y desigual (véase la Tabla 70).

Tabla 70

Año en que entró en vigor la normativa que determinaba la dispensación hospitalaria de los antineoplásicos orales incluidos en el estudio

| Año de inicio de dispensación hospitalaria de antineoplásicos orales |           |                    |                      |           |                         |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|----------------------|-----------|-------------------------|
| 2007                                                                 | 2008      | 2009               | 2010                 | 2011      | 2012                    |
| Galicia                                                              | Cantabria | Murcia             | Comunidad Valenciana | Andalucía | Islas Canarias          |
|                                                                      |           | Castilla La Mancha | Aragón               |           | Castilla y León         |
|                                                                      |           | Madrid             |                      |           | País Vasco              |
|                                                                      |           |                    |                      |           | Islas Baleares*         |
|                                                                      |           |                    |                      |           | Principado de Asturias* |
|                                                                      |           |                    |                      |           | Extremadura*            |
|                                                                      |           |                    |                      |           | Cataluña**              |

\* Anteriormente a la normativa española, sólo dispensación de algunos medicamentos concretos.

\*\* Regulado a través de recomendaciones de CatSalut dirigidas a los hospitales pero no traducido en normativa formal.

Fuente: Elaboración propia

Las modificaciones, autonómicas primero y estatales después, en los circuitos de dispensación de los antineoplásicos orales no han estado exentas de controversia entre diferentes colectivos de profesionales e instituciones.

Por una parte, los farmacéuticos vinculados a la terapia oncológica en hospitales se mostraron favorables a la dispensación de la totalidad de los antineoplásicos orales dentro del ámbito hospitalario, propuesta que cristalizó en el *Documento de consenso sobre el uso de antineoplásicos orales* (GEDEFO, 2009).

Por el contrario, los farmacéuticos vinculados a las oficinas de farmacia comunitarias defendían la dispensación de los antineoplásicos orales (entre otros medicamentos que exceden el objeto de este trabajo) a través de sus establecimientos (véase SEFAC, 2012).

Considerando estos antecedentes, en el formulario de recogida de datos se contempló una columna en la que se especificara si los medicamentos pertenecientes a este grupo eran dispensados desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria en cada uno de los centros encuestados o bien si se dispensaban a través de las oficinas de farmacia comunitarias. Posteriormente, con objeto de concretar la información recogida, se preguntó al menos a un hospital de cada CA sobre la existencia de normativa autonómica que regulara la dispensación hospitalaria de estos medicamentos, solicitando que nos fuera remitida en caso afirmativo.

Las fechas de inclusión/adquisición pudieran estar condicionadas por la entrada en vigor de las diferentes regulaciones autonómicas y, posteriormente, la normativa nacional. Así, la necesidad de continuación de tratamientos iniciados fuera del circuito de dispensación hospitalaria una vez hubiera entrado en vigor la normativa (fuese cual fuese el ámbito de aplicación), condicionaría a los centros a adquirir estos medicamentos sin que necesariamente éstos hubieran sido evaluados de forma positiva por las CFyT. La heterogeneidad tanto en las CCAA, como en los principios activos afectados y en las fechas de aplicación de cada uno de ellos ha hecho necesario que este grupo se considere de forma separada en el análisis.



## Anexo III: Ensayos clínicos para la obtención de la autorización de registro

Tabla 71

Ensayos clínicos pivotaes: descripción de los brazos de tratamiento y comparador y variables de medida de resultados

| TRATAMIENTO EVALUADO                      | COMPARADOR                                           | VARIABLE PRINCIPAL DE RESULTADO | COMPARADOR REAL** |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| ALEMTUZUMAB                               | CLORAMBUCILO                                         | SLP                             | SI                |
| AZACITIDINA+MCS                           | MCS / MCS + CITARABINA / MCS + QT INDUCCIÓN ESTÁNDAR | SG                              | SI                |
| BENDAMUSTINA                              | CLORAMBUCILO                                         | SLP                             | SI*               |
| BEVACIZUMAB+IRINOTECAN+5FU+FOLÍNICO       | PLACEBO + IRINOTECAN + 5FU + FOLÍNICO                | SG                              | PLACEBO           |
| BEVACIZUMAB+5FU+FOLÍNICO                  | PLACEBO + 5FU + FOLÍNICO                             | SG                              | PLACEBO           |
| BEVACIZUMAB+OXALIPLATINO+5FU+ FOLÍNICO    | PLACEBO + OXALIPLATINO + 5FU + FOLÍNICO              | SLP                             | PLACEBO           |
| BEVACIZUMAB + OXALIPLATINO + CAPECITABINA | PLACEBO + OXALIPLATINO + CAPECITABINA                | SLP                             | PLACEBO           |
| BORTEZOMIB + MELFALAN + PREDNISONA        | MELFALAN + PREDNISONA                                | TTP                             | NO                |
| CETUXIMAB + IRINOTECAN + 5FU + FOLÍNICO   | IRINOTECAN + 5FU + FOLÍNICO                          | SG                              | NO                |
| CETUXIMAB + OXALIPLATINO + 5FU + FOLÍNICO | OXALIPLATINO + 5FU + FOLÍNICO                        | SG                              | NO                |
| CLOFARABINA                               | ESTUDIO NO COMPARATIVO                               | -                               | NO                |
| EVEROLIMUS                                | PLACEBO                                              | SLP                             | PLACEBO           |
| IBRITUMOMAB                               | RITUXIMAB                                            | TRG                             | SI                |
| MIFAMURTIDA + QT ESTÁNDAR                 | QT ESTÁNDAR                                          | SG                              | NO                |
| NELARABINA                                | ESTUDIO NO COMPARATIVO                               | -                               | NO                |
| PANITUMUMAB + MCS                         | MCS                                                  | TRG                             | NO                |
| PAZOPANIB                                 | PLACEBO                                              | SLP                             | PLACEBO           |
| PEMETREXED                                | DOCETAXEL                                            | SG                              | SI                |
| TEMSIROLIMUS                              | INTERFERON ALFA                                      | SG                              | SI*               |
| TRABECTEDINA                              | TRABECTEDINA EN PAUTA ALTERNATIVA                    | TTP                             | NO                |
| TRASTUZUMAB + PACLITAXEL                  | PACLITAXEL                                           | TRG                             | NO                |
| TRASTUZUMAB + DOCETAXEL                   | DOCETAXEL                                            | TRG                             | NO                |
| TRIOXIDO DE ARSENICO                      | ESTUDIO NO COMPARATIVO                               | -                               | NO                |
| VINFLUNINA + MCS                          | MCS                                                  | SG                              | NO                |

SLP: Supervivencia libre de progresión

MCS: Mejor cuidado de soporte

SG: Supervivencia global

TTP: Tiempo hasta progresión

TRG: Tasa de respuesta global

SI\*: existe comparador pero no necesariamente es el mejor comparador posible

\*\*COMPARADOR REAL: establece cuál es realmente la alternativa sobre la que se compara el beneficio que aporta la innovación farmacológica evaluada.

Fuente: Elaboración propia



#### Anexo IV: Consideraciones sobre indicaciones evaluadas

Se detallan las indicaciones que fueron autorizadas a la vez, para cada NPA, en el momento de la concesión de la autorización de registro. Se indica, en cada uno de los casos, cuál fue la opción elegida para la evaluación de la efectividad y el coste-efectividad en el presente estudio.

##### ***Bendamustina:***

- Primera línea en leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) cuando no es adecuada Fludarabina. **Opción elegida.**
- Primera línea de mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con Prednisona, en mayores de 65 años no candidatos a autotrasplante de células progenitoras y con neuropatía clínica que contraindica Talidomida o Bortezomib.
- Tratamiento en monoterapia de linfomas indolentes no-Hodgkin con progresión durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con Rituximab o un régimen que contenga Rituximab.

##### ***Everolimus***

- Carcinoma de células renales avanzado, en los que la enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). **Opción elegida.**
- Tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecables o metastásicos bien o moderadamente diferenciados en pacientes adultos con enfermedad en progresión.

**Imatinib:**

- Segunda línea en leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia positivo (bcr-abl), en fase crónica tras el fallo de tratamiento con Interferon-alfa, en fase acelerada o crisis blástica. **Opción elegida.**
- Tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST), kit (CD117) positivos.

**Pemetrexed:**

- Segunda o sucesivas líneas en carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, en monoterapia. **Opción elegida.**
- Primera línea en mesotelioma pleural maligno no resecable.

**Sunitinib:**

- Segunda o sucesivas líneas en carcinoma de células renales avanzado y/o metastático tras fracaso con Interferón alfa o Interleukina-2. **Opción elegida.**
- Segunda línea en tumores malignos no resecables y/o metastáticos del estroma gastrointestinal (GIST), tras fracaso con mesilato de Imatinib debido a la resistencia o intolerancia.

## Anexo V: Tiempos hasta la autorización de registro y fijación de precio

Tabla 72

Tiempo empleado en la autorización de registro por la EMA, en la trasposición por la AEMPS y hasta la fijación de precios por la CIPM

| Principio Activo     | DESGLOSE TIEMPO EUROPA <sup>a</sup> (días) | TIEMPO REGISTRO EUROPA <sup>b</sup> (días) | TIEMPO REGISTRO AEMPS <sup>c</sup> (días) | TIEMPO FIJACION PRECIO <sup>d</sup> (días) |
|----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|
| ALEMTUZUMAB          | 122 + 138 + 210                            | 332                                        | 66                                        | NO DATO                                    |
| ANAGRELIDE           | 159+316+491                                | 650                                        | 64                                        | 167 *                                      |
| AZACITIDINA          | 76 + 58 + 209                              | 285                                        | 23                                        | 62                                         |
| BENDAMUSTINA         | NO APLICABLE                               | NO APLICABLE                               | 14                                        | 146                                        |
| BEVACIZUMAB          | 101 + 71 + 233                             | 334                                        | 27                                        | NO DATO                                    |
| BORTEZOMIB           | 120 + 85 + 246                             | 366                                        | 17                                        | NO DATO                                    |
| CAPECITABINA         | 129 + 126 + 237                            | 366                                        | 20                                        | 84 *                                       |
| CETUXIMAB            | 117 + 33 + 214                             | 331                                        | 8                                         | NO DATO                                    |
| CLOFARABINA          | 115 + 334 + 222                            | 337                                        | 241                                       | 120                                        |
| DASATINIB            | 80 + 42 + 190                              | 270                                        | 9                                         | 125 *                                      |
| ERLOTINIB            | 113 + 60 + 216                             | 329                                        | 15                                        | 162 *                                      |
| EVEROLIMUS           | 88 + 92 + 218                              | 306                                        | 45                                        | 294                                        |
| EXEMESTANO           | NO DATO                                    | NO DATO                                    | NO DATO                                   | 115 *                                      |
| FULVESTRANT          | 131 + 57 + 212                             | 343                                        | 40                                        | 226 *                                      |
| GEFITINIB            | 84 + 117 + 223                             | 307                                        | 26                                        | 196                                        |
| IBRITUMOMAB          | 130 + 20 + 165                             | 295                                        | 33                                        | NO DATO                                    |
| IMATINIB             | 130 + 1 + 120                              | 250                                        | 9                                         | 158 *                                      |
| LAPATINIB            | 71 + 149 + 395                             | 466                                        | 9                                         | 112                                        |
| LENALIDOMIDA         | 113 + 146 + 212                            | 325                                        | 18                                        | 129                                        |
| MIFAMURTIDA          | 97 + 404 + 353                             | 450                                        | 399                                       | 249                                        |
| MITOTANO             | 145 + 196 + 233                            | 378                                        | 96                                        | 211 *                                      |
| NELARABINA           | 88 + 147 + 218                             | 306                                        | 27                                        | 51                                         |
| NILOTINIB            | 80 + 113 + 217                             | 297                                        | 29                                        | 100                                        |
| PANITUMUMAB          | 101 + 110 + 373                            | 474                                        | 15                                        | 203                                        |
| PAZOPANIB            | 142 + 88 + 242                             | 384                                        | 30                                        | 216                                        |
| PEMETREXED           | 109 + 90 + 220                             | 329                                        | 51                                        | NO DATO                                    |
| SORAFENIB            | 104 + 25 + 186                             | 290                                        | 13                                        | 163 *                                      |
| SUNITINIB            | 112 + 61 + 150                             | 262                                        | 14                                        | 166 *                                      |
| TENSIROLIMUS         | 80 + 109 + 221                             | 301                                        | 23                                        | 168                                        |
| TRABECTEDINA         | 80 + 111 + 226                             | 306                                        | 81                                        | 31                                         |
| TRASTUZUMAB          | 110 + 188 + 266                            | 376                                        | 78                                        | NO DATO                                    |
| TRIOXIDO DE ARSENICO | 226 + 41 + 192                             | 418                                        | 332                                       | NO DATO                                    |
| VINFLUNINA           | 109 + 210 + 274                            | 383                                        | 72                                        | 331                                        |

a: Aplicable para Procedimiento Centralizado o Reconocimiento Mutuo. 1<sup>er</sup> sumando: tiempo administrativo; 2<sup>er</sup> sumando: tiempo "reloj parado"; 3<sup>er</sup> sumando: tiempo científico.

b: Primer y tercer sumandos de la columna "Registro Europa".

c: Desde "Registro Europa" hasta autorización de comercialización por Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

d: Desde autorización de comercialización en España hasta determinación de su precio por parte de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos o empleando como aproximación, en caso de no disponer de dicha fecha, su fecha de inclusión en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (señalados con \*).

EMA: European Medicines Agency

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CIPM: Comisión Interministerial de Precios de Precios de Medicamentos

Fuente: Elaboración propia



## Anexo VI: Efectividad de los nuevos principios activos incluidos en las guías farmacoterapéuticas

Gráficos 25 a 39

Representación, en cada una de las CCAA, de los principios activos incluidos o no en las guías farmacoterapéuticas y la valoración de su efectividad

Gráfico 25

### CA 1

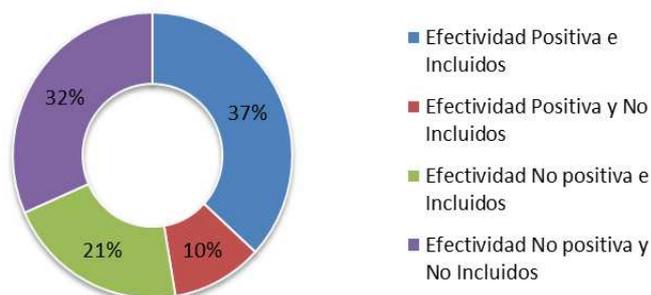


Gráfico 26

### CA 2

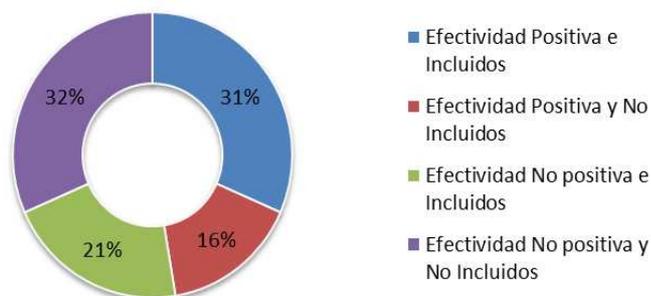


Gráfico 27

### CA 3

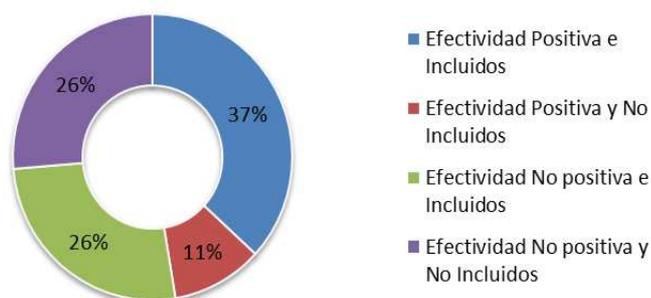


Gráfico 28

## CA 4

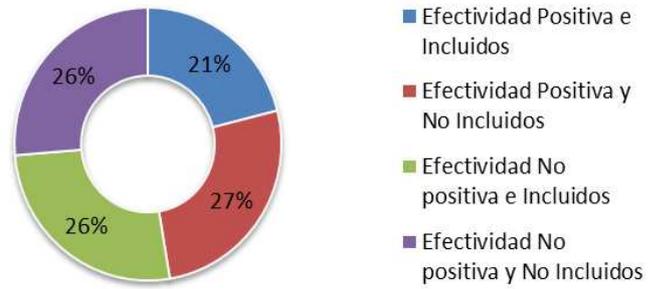


Gráfico 29

## CA 5

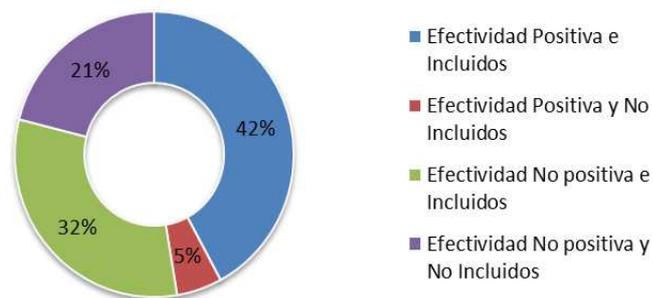


Gráfico 30

## CA 6

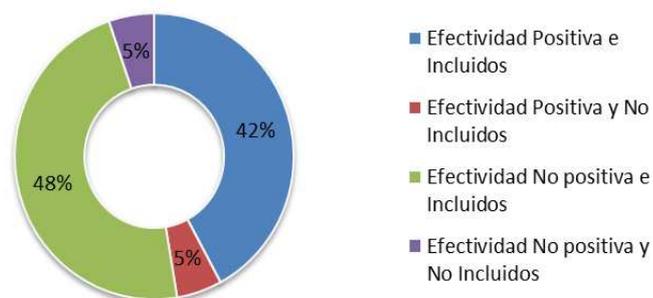


Gráfico 31

CA 7

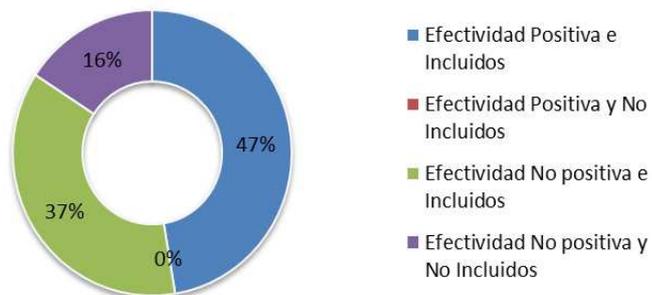


Gráfico 32

CA 8

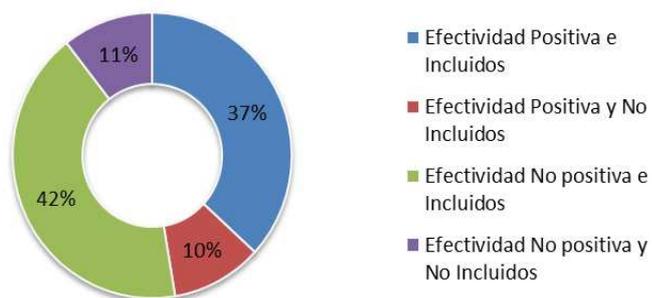


Gráfico 33

CA 9

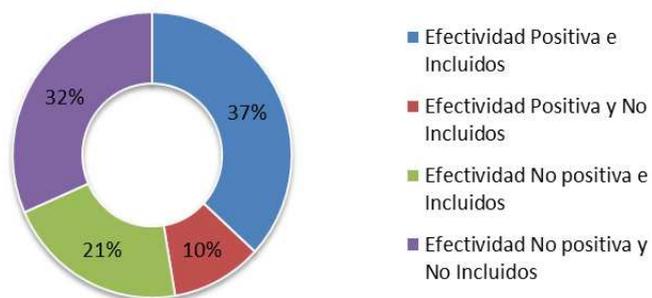


Gráfico 34

## CA 10

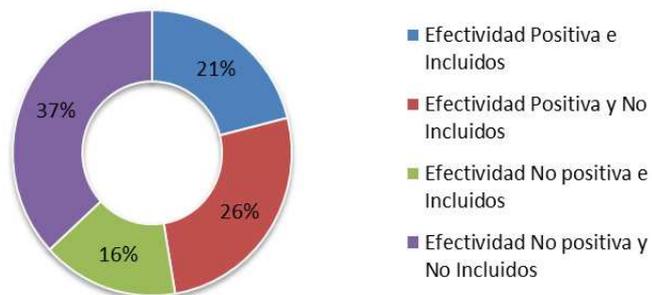


Gráfico 35

## CA 11

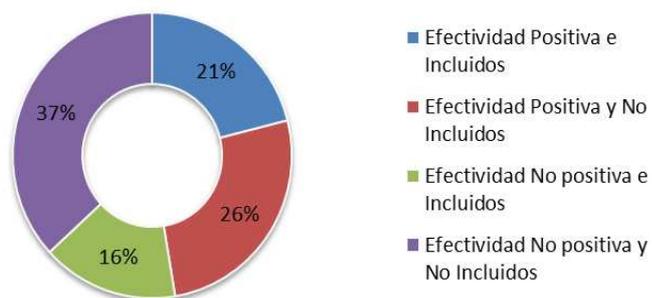


Gráfico 36

## CA 12

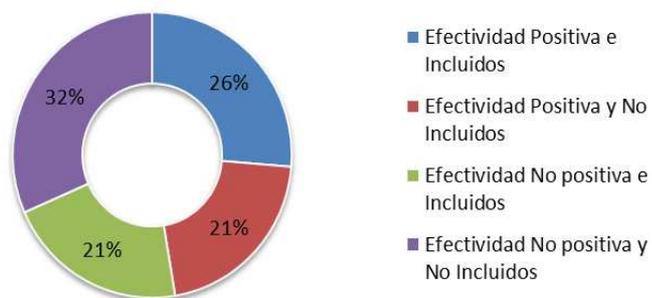


Gráfico 37

**CA 13**

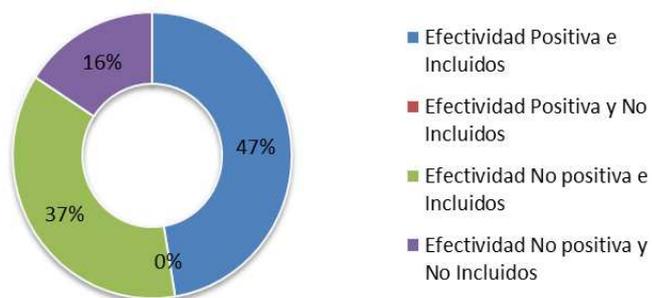


Gráfico 38

**CA 14**

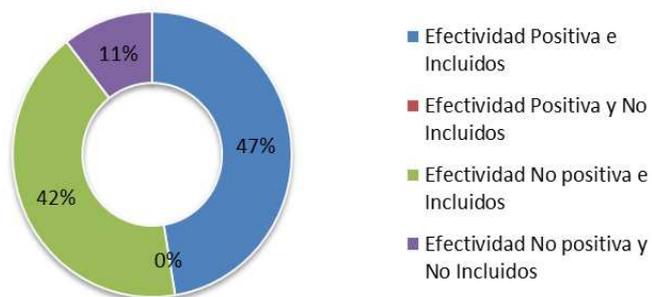
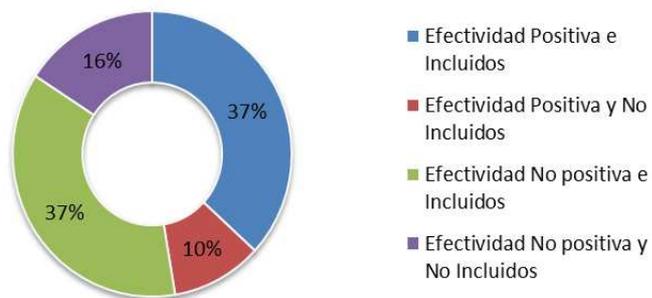


Gráfico 39

**CA 15**



Fuente: Elaboración propia



## Anexo VII: Coste-efectividad de los nuevos principios activos incluidos en las guías farmacoterapéuticas

Gráficos 40 a 54

Representación, en cada una de las CCAA, de los principios activos incluidos o no en las guías farmacoterapéuticas y la valoración de su ratio coste-efectividad

Gráfico 40

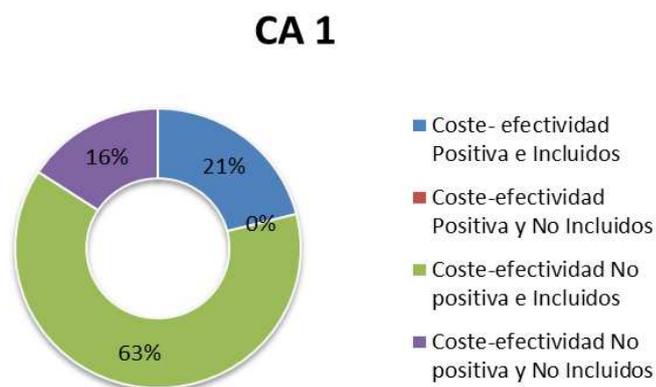


Gráfico 41

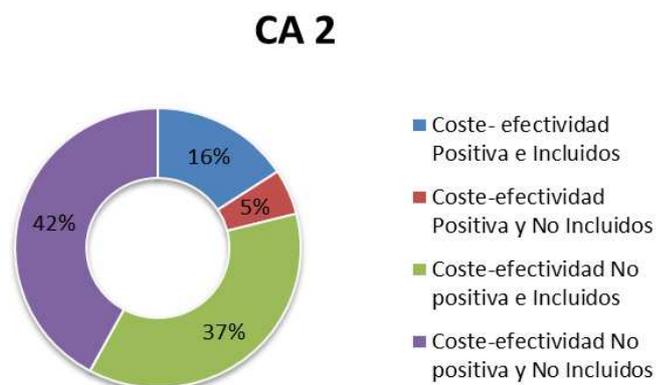


Gráfico 42

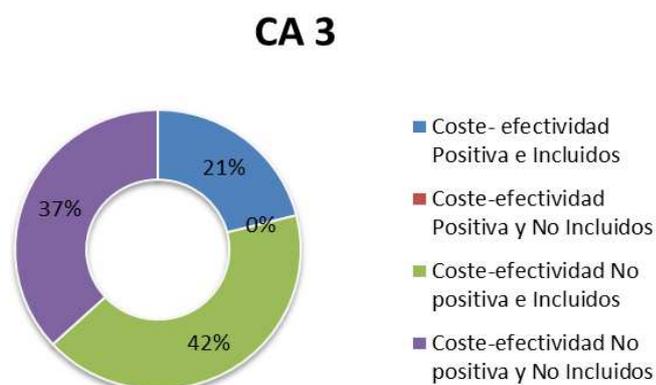


Gráfico 43

CA 4

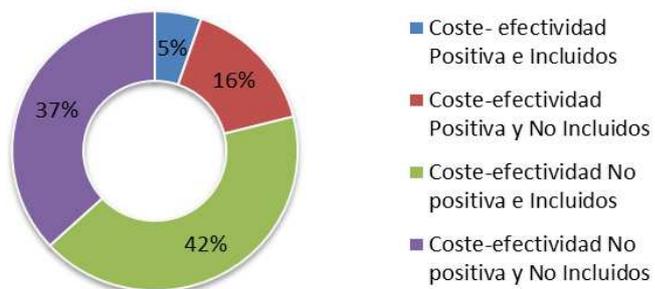


Gráfico 44

CA 5

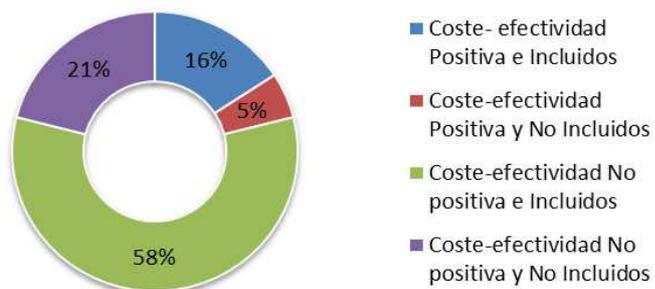


Gráfico 45

CA 6

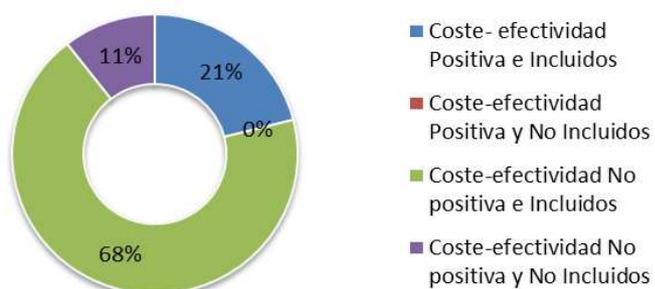


Gráfico 46

**CA 7**

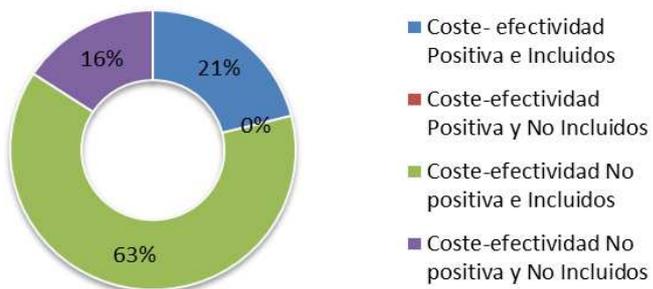


Gráfico 47

**CA 8**

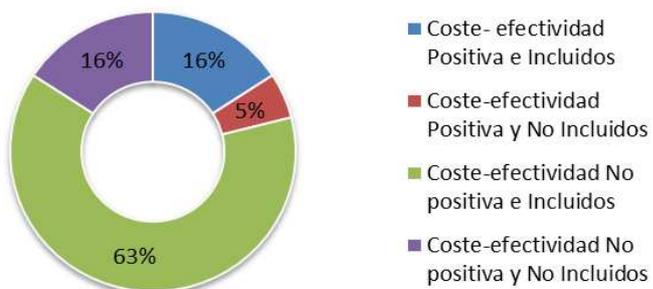


Gráfico 48

**CA 9**

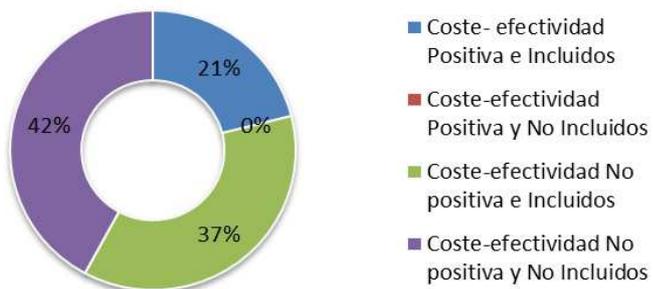


Gráfico 49

## CA 10

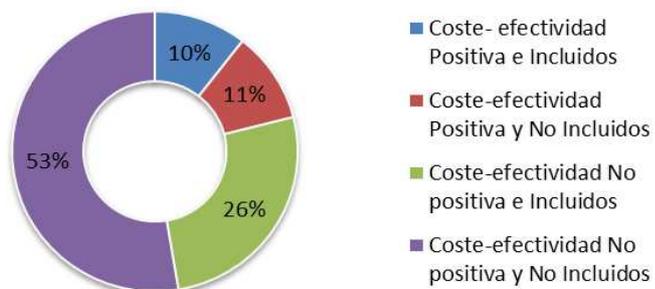


Gráfico 50

## CA 11

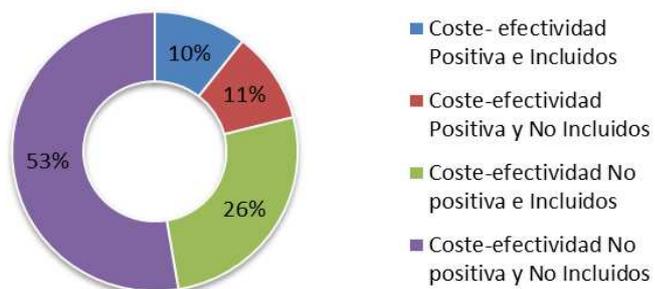


Gráfico 51

## CA 12

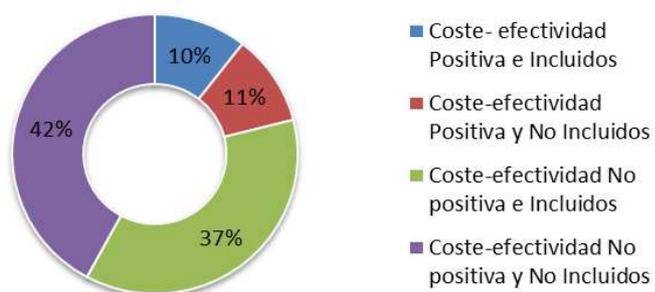


Gráfico 52

## CA 13

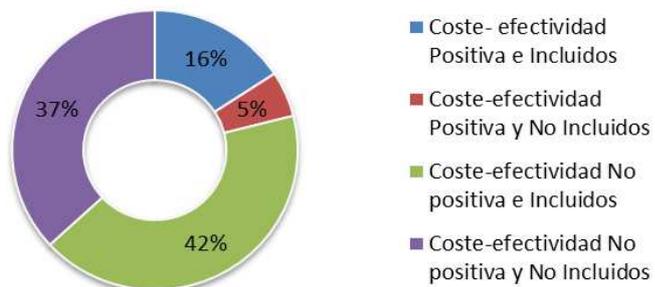


Gráfico 53

## CA 14

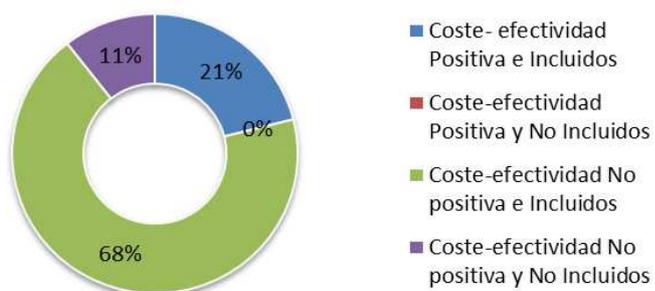
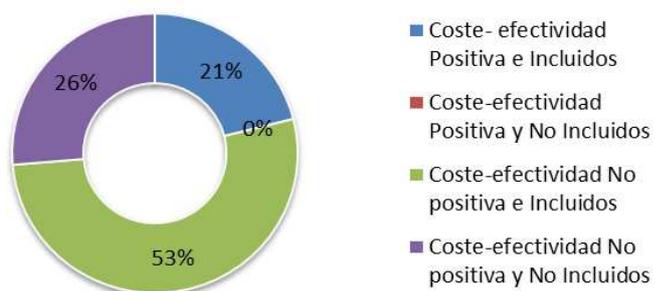


Gráfico 54

## CA 15



Fuente: Elaboración propia



## Anexo VIII: Efectividad de los nuevos principios activos adquiridos

Gráficos 55 a 69

Representación, en cada una de las CCAA, de los principios activos adquiridos en alguna ocasión o no por el hospital y la valoración de su efectividad

Gráfico 55

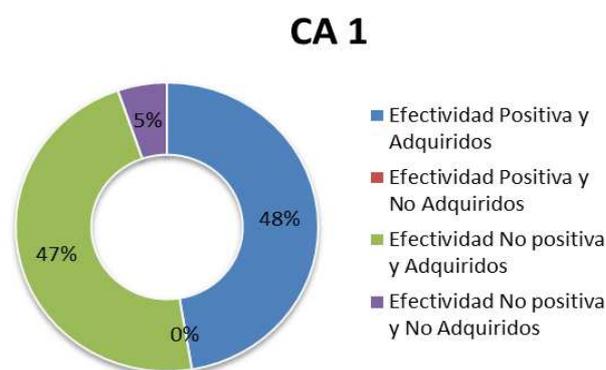


Gráfico 56

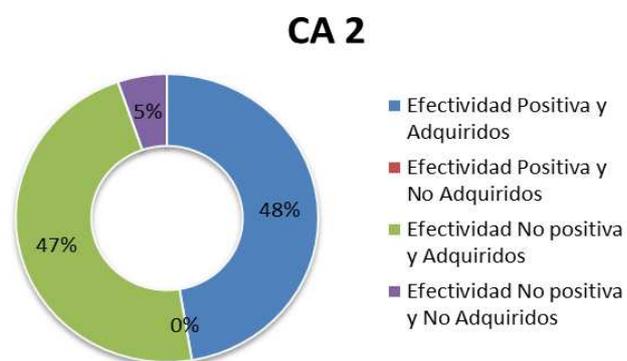


Gráfico 57

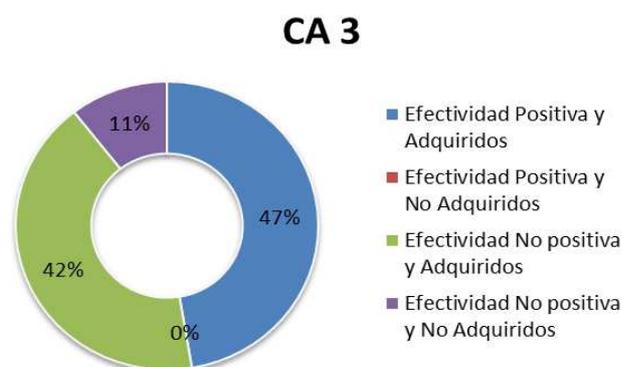


Gráfico 58

**CA 4**

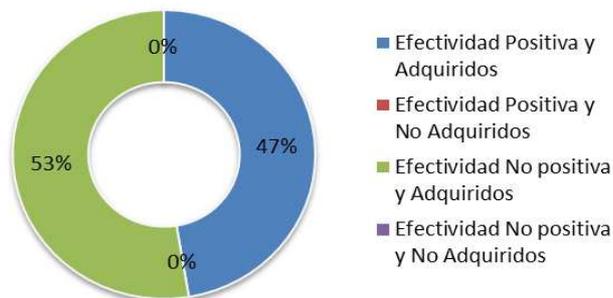


Gráfico 59

**CA 5**

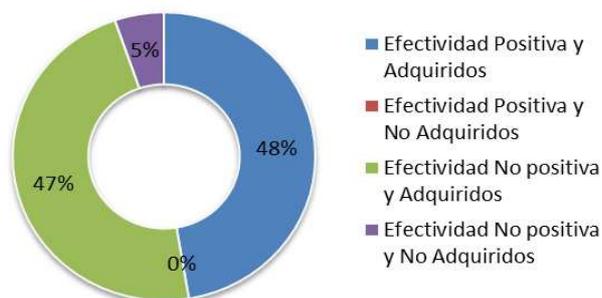


Gráfico 60

**CA 6**

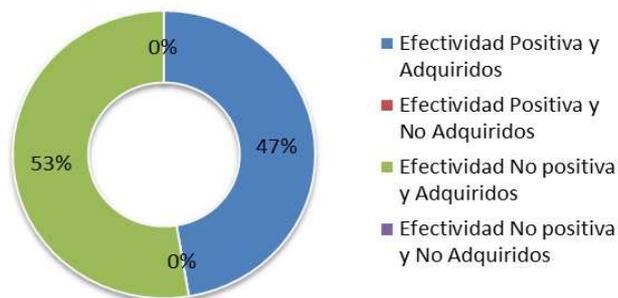


Gráfico 61

**CA 7**

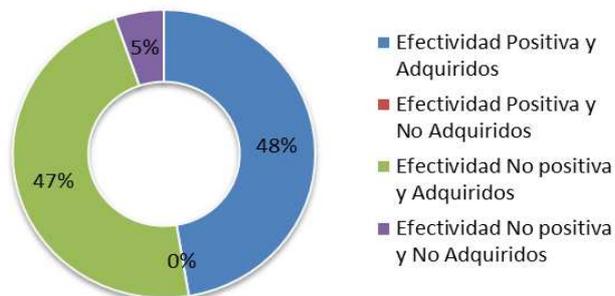


Gráfico 62

**CA 8**

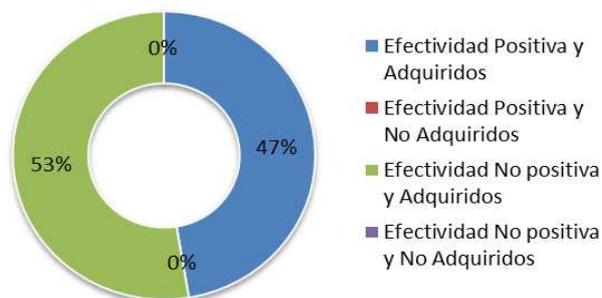


Gráfico 63

**CA 9**

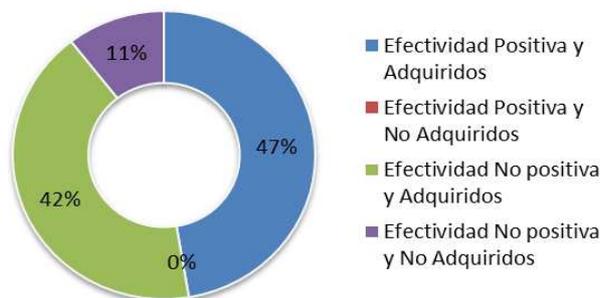


Gráfico 64

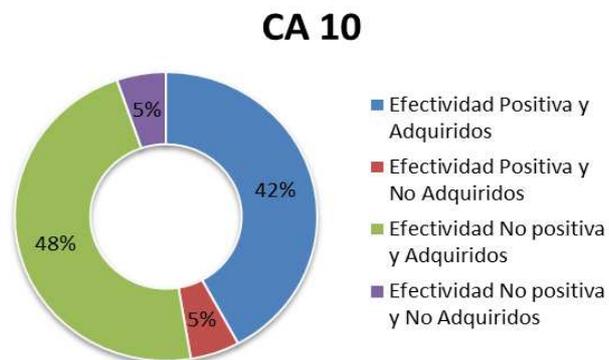


Gráfico 65

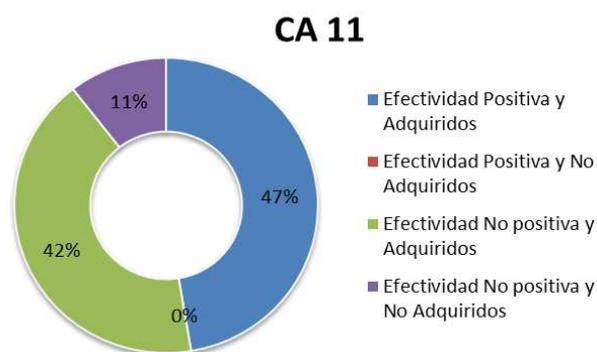


Gráfico 66

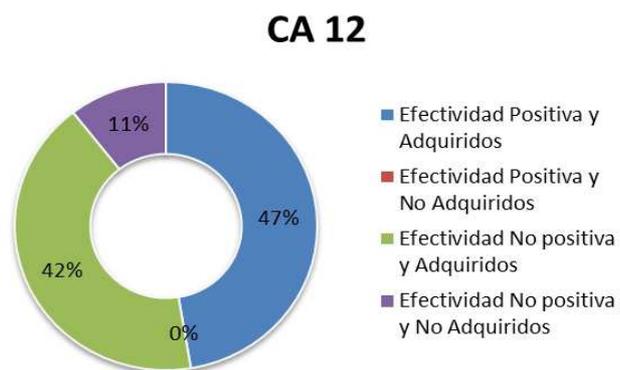


Gráfico 67

**CA 13**

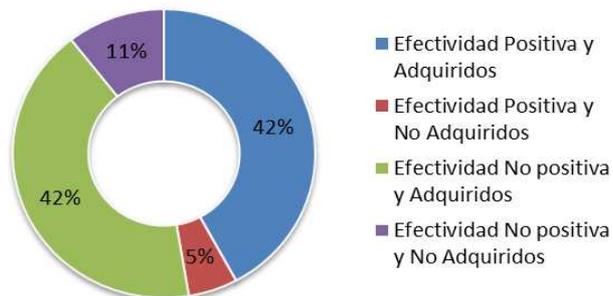


Gráfico 68

**CA 14**

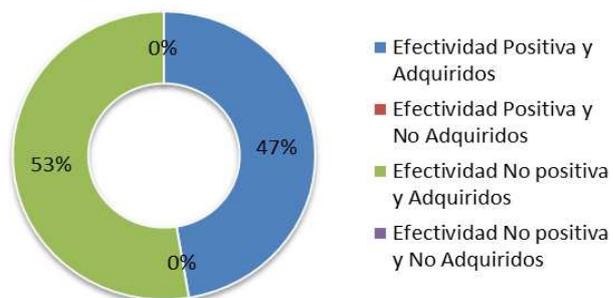
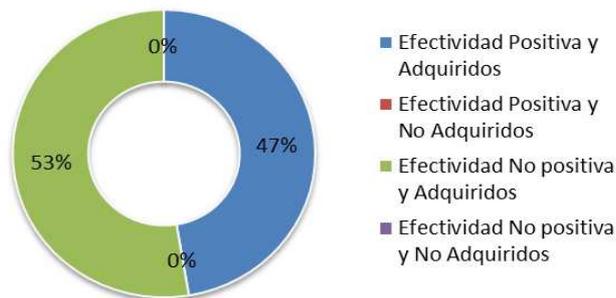


Gráfico 69

**CA 15**



Fuente: Elaboración propia



**Anexo IX: Coste-efectividad de los nuevos principios activos adquiridos**

Gráficos 70 a 84

Representación, en cada una de las CCAA, de los principios activos adquiridos en alguna ocasión o no por el hospital y la valoración de su ratio coste-efectividad

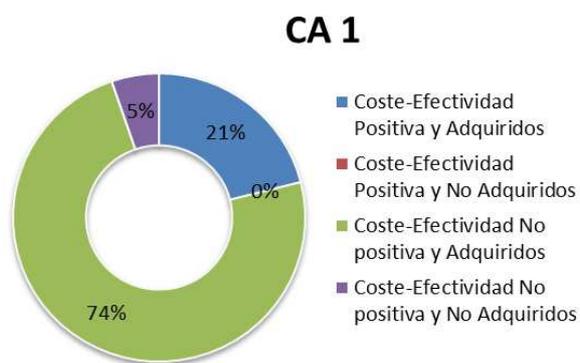
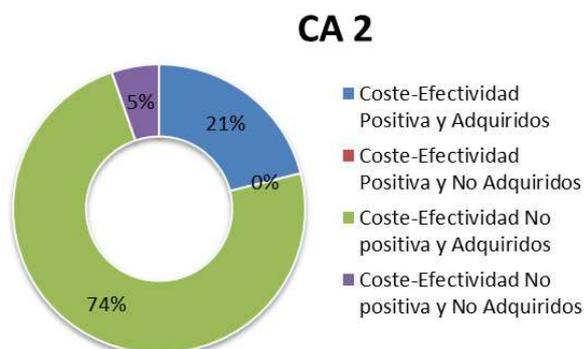
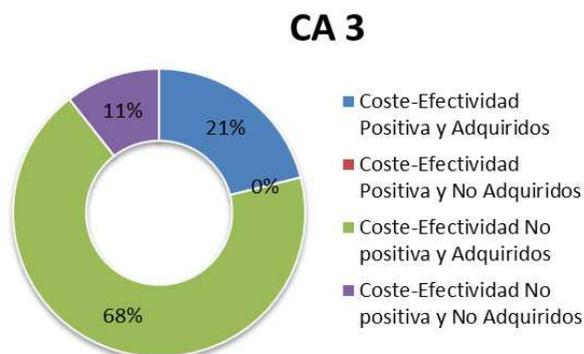
**Gráfico 70****Gráfico 71****Gráfico 72**

Gráfico 73

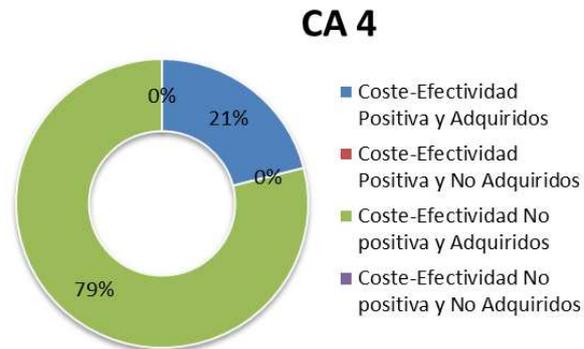


Gráfico 74

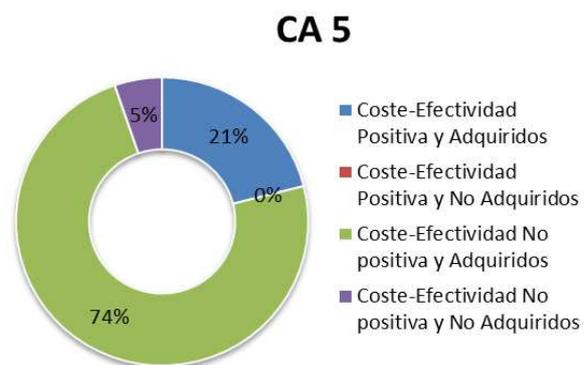


Gráfico 75

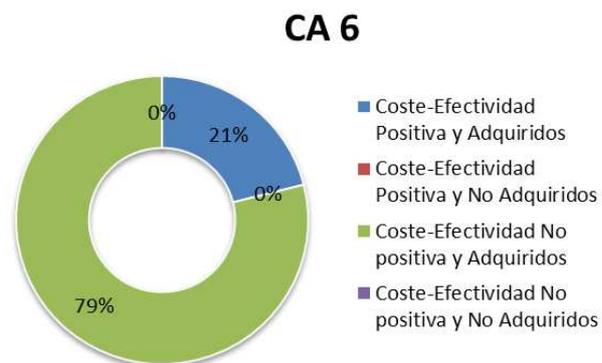


Gráfico 76

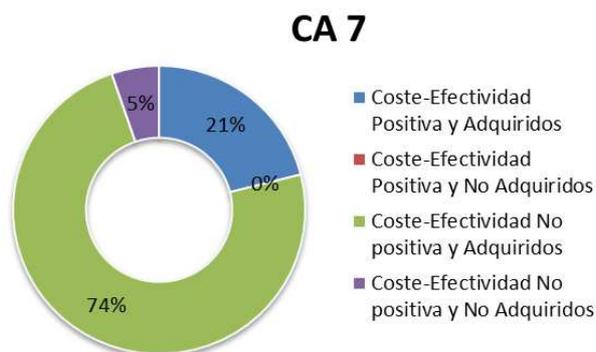


Gráfico 77

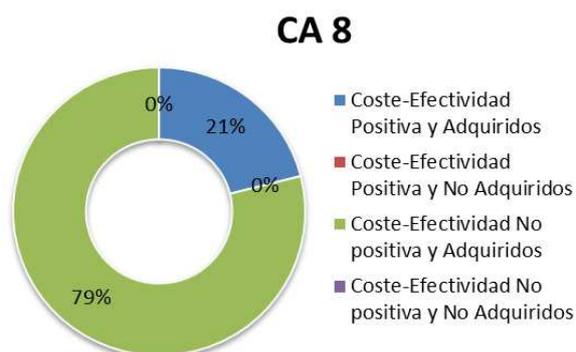


Gráfico 78

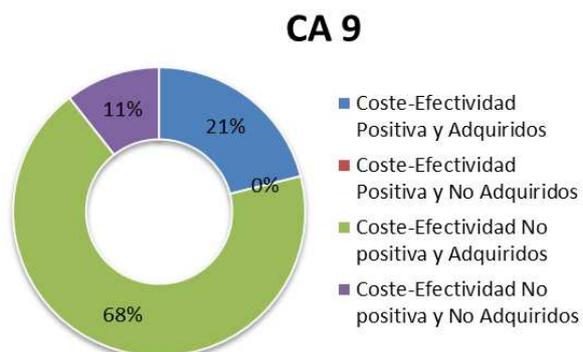


Gráfico 79

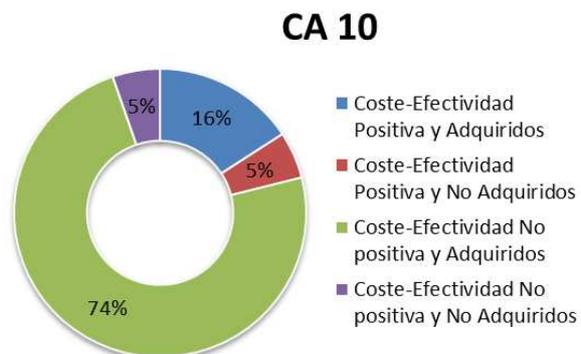


Gráfico 80

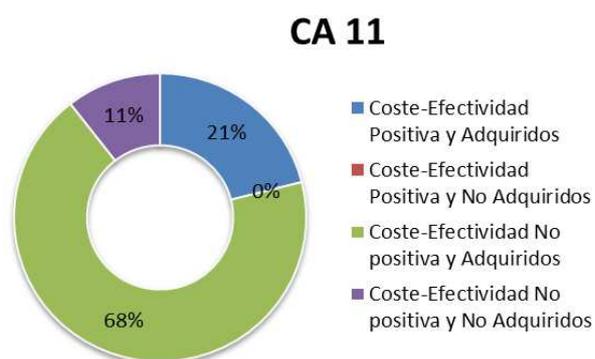


Gráfico 81

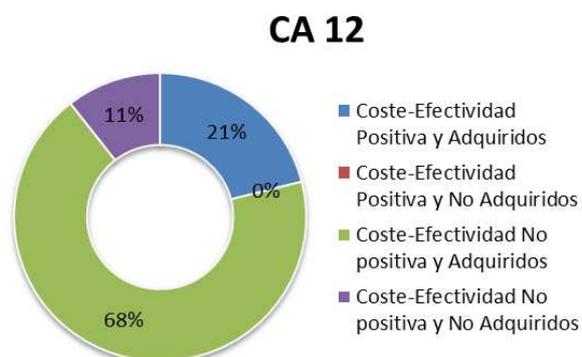


Gráfico 82

## CA 13

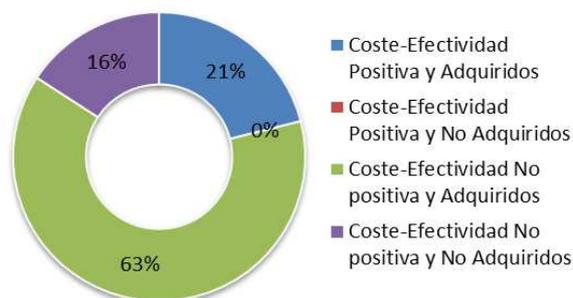


Gráfico 83

## CA 14

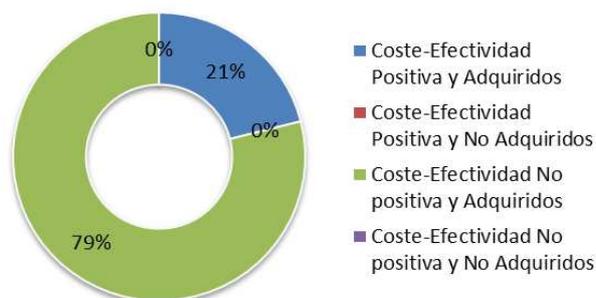
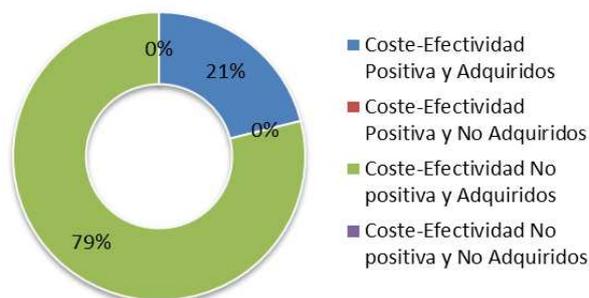


Gráfico 84

## CA 15



Fuente: Elaboración propia



## Anexo X: Regresión *Between* Modelo 1. Resultados y medidas de evaluación

Tabla 73

VARIABLES PROPUESTAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DEL MODELO *BETWEEN*: COEFICIENTES DE REGRESIÓN Y SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

|                   | Coefficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|-------------------|--------------|--------------|---------------|---------|
| const             | 0.0447413    | 0.0543183    | 0.8237        | 0.42497 |
| COSTE_EFECTIVIDAD | -0.0465684   | 0.0731727    | -0.6364       | 0.53555 |
| EFECTIVIDAD       | 0.0158927    | 0.0630146    | 0.2522        | 0.80483 |
| CRC               | 0.0453342    | 0.0254491    | 1.7814        | 0.09822 |
| INDICACIONES      | 0.0227074    | 0.0359558    | 0.6315        | 0.53864 |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.898645     | 0.172208     | 5.2184        | 0.00017 |

Fuente: Elaboración propia

En este modelo, tan sólo la variable relacionada con la participación del centro hospitalario en ensayos clínicos ha presentado valor de p inferior a 0,05. El signo positivo de su coeficiente de regresión indica que la presencia de la variable se relacionaría con una mayor probabilidad de inclusión del NPA en la GFT del hospital. Tal y como se muestra en la Tabla 74, la bondad de ajuste del modelo es muy favorable, con un resultado para R<sup>2</sup> de 0,891 (próximo a 1, que es el ideal), lo que no es sorprendente si se considera que este modelo pretende explicar la variación existente entre tan sólo 19 principios activos.

Tabla 74

Modelo *Between* 1: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |                      |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|----------------------|
| Media de la variable dependiente  | 0.469925  | D.T. de la variable dependiente | 0,275711             |
| Suma de cuadrados de los residuos | 0.148970  | D.T. de la regresión            | 0.107048             |
| R <sup>2</sup>                    | 0.891128  | R <sup>2</sup> corregido        | 0.849254             |
| F(5, 13)                          | 21.28116  | Valor p (de F)                  | 7.68 e <sup>-6</sup> |
| Log-verosimilitud                 | 12.10042  | Criterio de Akaike              | -26.20083            |
| Criterio de Schwarz               | -20.53420 | Criterio de Hannan-Quinn        | -25.24181            |

Fuente: Elaboración propia



### Anexo XI: Regresión *Between* Modelo 2. Resultados y medidas de evaluación

Las variables explicativas fueron las mismas que las propuestas para el Modelo 2. En este caso se omiten por colinealidad exacta las variables que se comportan como constantes al explotar la variación transversal; AETS y PIBpc.

Tabla 75

Variabes propuestas para la construcción del Modelo *Between* 2: coeficientes de regresión y significación estadística

|                   | Coeficiente | Desv. Típica | Estadístico t | Valor p |
|-------------------|-------------|--------------|---------------|---------|
| const             | 0.100289    | 0.128386     | 0.7812        | 0.45120 |
| COSTE_EFECTIVIDAD | -0.0574525  | 0.08124      | -0.7072       | 0.49416 |
| EFECTIVIDAD       | 0.0262542   | 0.0749359    | 0.3504        | 0.73269 |
| CRC               | 0.0526985   | 0.0305826    | 1.7232        | 0.11282 |
| INDICACIONES      | 0.0285702   | 0.0401096    | 0.7123        | 0.49111 |
| ENSAYO CLÍNICO    | 0.759925    | 0.327667     | 2.3192        | 0.04063 |
| HUERFANO          | -0.0633709  | 0.121243     | -0.5227       | 0.61156 |
| CRISIS            | -0.00632735 | 0.0665806    | -0.0950       | 0.92600 |

Fuente: Elaboración propia

Los resultados de las medidas de evaluación AIC, CHQ, BIC, suma de los cuadrados de los residuos y logaritmo de verosimilitud son similares a los obtenidos en Modelo *Between* 1, aunque cabe señalar el mejor resultado para el logaritmo de verosimilitud en este último (véase la Tabla 76).

Tabla 76

Modelo *Between* 2: medidas de evaluación

|                                   |           |                                 |           |
|-----------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| Media de la variable dependiente  | 0.469925  | D.T. de la variable dependiente | 0,275711  |
| Suma de cuadrados de los residuos | 0.145182  | D.T. de la regresión            | 0.114884  |
| R <sup>2</sup>                    | 0.893896  | R <sup>2</sup> corregido        | 0.826376  |
| F(5, 13)                          | 13.23890  | Valor p (de F)                  | 0.000146  |
| Log-verosimilitud                 | 19.34515  | Criterio de Akaike              | -22.69030 |
| Criterio de Schwarz               | -15.13478 | Criterio de Hannan-Quinn        | -21.41160 |

Fuente: Elaboración propia



## Anexo XII: Listado de las siglas de carácter técnico empleadas en el texto

|                |                                                                                                |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AEMPS</b>   | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios                                        |
| <b>AETS</b>    | Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias                                                |
| <b>AIC</b>     | Criterio de información de Akaike                                                              |
| <b>AIFA</b>    | Agenzia Italiana del Farmaco                                                                   |
| <b>ATC</b>     | Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química                                                 |
| <b>AVAC</b>    | Años de Vida Ajustados por Calidad                                                             |
| <b>BIC</b>     | Bayesian Information Criterion o Criterio de Schwarz                                           |
| <b>BOE</b>     | Boletín Oficial del Estado                                                                     |
| <b>CA</b>      | Comunidad Autónoma                                                                             |
| <b>CCAA</b>    | Comunidades Autónomas                                                                          |
| <b>CDW</b>     | Criterio de Durbin-Watson                                                                      |
| <b>CE</b>      | Comisión Europea                                                                               |
| <b>CEE</b>     | Comunidad Económica Europea                                                                    |
| <b>CFyT</b>    | Comisión de Farmacia y Terapéutica                                                             |
| <b>CHMP</b>    | Committee for Medicinal Products for Human Use                                                 |
| <b>CHQ</b>     | Criterio de Hannan-Quinn                                                                       |
| <b>CIPM</b>    | Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos                                       |
| <b>CNH</b>     | Catálogo Nacional de Hospitales                                                                |
| <b>CRC</b>     | Contrato de Riesgo Compartido                                                                  |
| <b>CRD</b>     | Centre for Reviews and Dissemination                                                           |
| <b>DARE</b>    | Database of Abstracts of Reviews of Effects                                                    |
| <b>DCI</b>     | Denominación Común Internacional                                                               |
| <b>DO</b>      | Diario Oficial de la Unión Europea                                                             |
| <b>EMA</b>     | European Medicines Agency                                                                      |
| <b>FDA</b>     | Food and Drug Administration                                                                   |
| <b>GEDEFO</b>  | Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica                                     |
| <b>GENESIS</b> | Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos |
| <b>GFT</b>     | Guía farmacoterapéutica                                                                        |

|                    |                                                                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I + D</b>       | Investigación y Desarrollo                                                                                       |
| <b>IMS</b>         | Intercontinental Marketing Services                                                                              |
| <b>INE</b>         | Instituto Nacional de Estadística                                                                                |
| <b>INGESA</b>      | Instituto Nacional de Gestión Sanitaria                                                                          |
| <b>MSSSI</b>       | Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad                                                             |
| <b>NHS EED CRD</b> | National Health System Economic Evaluation Database Centre for Reviews and Dissemination                         |
| <b>NICE</b>        | National Institute for Health and Clinical Excellence                                                            |
| <b>NPA</b>         | Nuevo Principio Activo                                                                                           |
| <b>OMS</b>         | Organización Mundial de la Salud                                                                                 |
| <b>PAM</b>         | Panorama Actual del Medicamento                                                                                  |
| <b>PBAC</b>        | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                                                                       |
| <b>PBS</b>         | Pharmaceutical Benefits Scheme                                                                                   |
| <b>PIBpc</b>       | Producto Interior Bruto per cápita                                                                               |
| <b>QUALY</b>       | Quality Adjusted Life Years                                                                                      |
| <b>RD</b>          | Real Decreto                                                                                                     |
| <b>REAET</b>       | Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de prestaciones del Sistema Nacional de Salud |
| <b>SEFH</b>        | Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria                                                                       |
| <b>SEOM</b>        | Sociedad Española de Oncología Médica                                                                            |
| <b>SG</b>          | Supervivencia global                                                                                             |
| <b>SLP</b>         | Supervivencia libre de progresión                                                                                |
| <b>SNS</b>         | Sistema Nacional de Salud                                                                                        |
| <b>SNS</b>         | Sistema Nacional de Salud                                                                                        |
| <b>UE</b>          | Unión Europea                                                                                                    |
| <b>WHO</b>         | World Health Organisation                                                                                        |

---

# 8. BIBLIOGRAFÍA

---



### 8.1. Referencias bibliográficas

Adamski J, Godman B, Ofierska-Sujkowska G, Osińska B, Herholz H et al. (2010): "Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers", *BMC Health Services Research*. [Consultado el 28/10/2013]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/10/153>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2013): Centro de Información de Medicamentos. Fichas Técnicas. [Consultado el 11/08/2013]. Disponible en: [www.aemps.gob.es/cima/](http://www.aemps.gob.es/cima/)

Arellano M (2003): "Discrete choices with panel data". Documento de Trabajo (versión de 2013) presentado en el XXV Simposio de Análisis Económico de la Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, 19-21 de Diciembre de 2000.

Avendaño C (2009): "Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España", *Medicina Clínica*, vol. 133, nº 11, pp. 425-6.

Badia X y Prior M (2009): "Acuerdos innovadores con la industria farmacéutica: pagar por resultados", *Farmacia Hospitalaria*, vol. 34, nº 2, pp. 53-5.

Bombardier C y Maetzel A (1999): "Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies?", *Annals of Rheumatologic Diseases*, vol. 58, supl. 1, pp. 182-5.

Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán N y López-Abente G (2009): "La situación del cáncer en España 1975-2006". Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. [Consultado el 28/08/2013]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975\\_2006\\_2010.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fd-documentos/SituacionCancerenEspana1975_2006_2010.pdf)

Cabiedes L (1992): *Estructura industrial, intervención estatal y barreras técnicas a las transacciones comerciales. Una aplicación a la industria farmacéutica*. Oviedo. Tesis doctoral. Universidad de Oviedo.

Cabiedes L (1995): “La regulación de la industria farmacéutica”, en Velarde J, García Delgado JL y Pedreño A (dirs.), *Regulación y competencia en la economía española*. Madrid: Editorial Civitas S.A., pp. 213-29.

Cabiedes L (2008): “Economía y Medicina personalizada: allegro ma non troppo”, *Revista de Administración Sanitaria*, vol. 6, nº 4, pp. 613-24.

Cabiedes L (2012): “Evaluación económica de medicamentos en España: mucho ruido y pocas nueces”, *Boletín Economía y Salud de la Asociación de Economía de la Salud*, nº 75. [Consultado el 14/09/2013]. Disponible en: <http://www.aes.es/boletines/news.php?idB=16&idN=1230>

Cabiedes L (2013a): “Nuevas perspectivas sobre el precio de los medicamentos: El caso español”, *Estudios de economía aplicada*, vol. 31-2, pp. 1-20. [Consultado el 10/09/2013]. Disponible en: <http://www.revista-eea.net/documentos/31209.pdf>

Cabiedes L (2013b): “A propósito de la excepcionalidad de las innovaciones farmacológicas para el cáncer”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 27, nº 1, pp. 84-8.

Campillo C y Peiró S (2009): “Enfermedades raras, medicamentos huérfanos: el valor de la orfandad”, *Gaceta Clínica Sanitaria*, vol. 4, pp. 119-26.

Cea D’Ancona MA (2004): “Análisis logit” en *Análisis multivariable. Teoría y práctica en la investigación social*. Madrid: Editorial Síntesis S.A., pp. 127-228.

Climente M (2009): “Lectura crítica de publicaciones relacionadas con ensayos clínicos”, en material correspondiente al Diploma de Oncología Farmacéutica 9ª Edición. Universidad de Valencia.

Cobacho MB y Bosch M (2005): “Contrastes de hipótesis en datos de panel”, *Revista Electrónica de Comunicaciones y Trabajos de Asociación de Profesores Universitarios de Matemáticas aplicadas a la Economía y la Empresa (ASEPUMA)*, acta 13, nº 1, pp. 34-45.

Delgado O, Puigventós F, Pinteño M y Ventayol P (2007): “Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia”, *Medicina Clínica*, vol. 129, nº 19, pp. 736-45.

DeVita VT Jr. y Rosenberg SA (2012): "Two Hundred Years of Cancer Research", *New England Journal of Medicine*, vol. 366, nº 22, pp. 2207-14.

Di Masi JA y Grabowski HG (2007): "Economics of New Oncology Drug Development", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, nº 2, pp. 209-16.

Eiring AM, Khorashad JS, Morley K y Deininger MW (2011): "Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia", *BMC Medicine*. [Consultado el 26/08/2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182901/pdf/1741-7015-9-99.pdf>

Esteban MV y Regúlez M (2010): "Mínimos cuadrados generalizados", en *Análisis de datos: un enfoque econométrico 04/10*. Serie Sarriko-On. Universidad del País Vasco. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. [Consultado el 23/09/2013]. Disponible en: <http://www.sarriko-online.com/cas/descarga.htm>

European Cancer Observatory (2012): International Agency for Research on Cancer. [Consultado el 13/04/2013]. Disponible en <http://eu-cancer.iarc.fr>

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S et al. (2013): GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 11. Lyon, France. [Consultado el 12/02/2014]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

Francisci S, Capocaccia R, Grande E, Santaquilani M, Simonetti A et al. (2009): "The cure of cáncer: a european perspective", *European Journal of Cancer*, nº 45, pp. 1067-79.

GEDEF0 (Grupo Español para el desarrollo de la Farmacia Oncológica) (2009): "Documento de consenso sobre el uso de antineoplásicos orales". [Consultado el 07/07/2013]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/>

GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de medicamentos) (2012): "La Farmacia Hospitalaria ante los nuevos retos de la selección de medicamentos en España" (Documento GENESIS-SEFH, 19 de mayo de 2012). [Consultado el 10/08/2013]. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/>

González López-Valcárcel B (1991): “Modelos de regresión con variable dependiente cualitativa. Modelos logit” en *Análisis multivariante. Aplicación al ámbito sanitario*. Madrid: SG Editores S.A., pp. 211-36.

González López-Valcárcel B (2004): “Nuevos instrumentos de análisis de los determinantes de la prescripción”, en Meneu R y Peiró S (coords.), *Elementos para la gestión de la prescripción y la prestación farmacéutica*. Barcelona: Editorial Masson, S.A., pp. 147-72.

González López-Valcárcel B (2007): “Los países ricos difieren en la velocidad de difusión de los nuevos medicamentos contra el cáncer” [comentario del artículo de Jönsson B y Wilking N (2007) titulado “A global comparison regarding patient access to cancer drugs”, *Annals of Oncology*, vol. 18, supl. 3], *Gestión Clínica y Sanitaria*, vol. 9, nº 4, p. 140.

Gori S, Di Maio M, Pinto C, Alabiso O, Baldini E et al. (2010): “Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian Society of Medical Oncology”, *Tumori*, vol. 96, nº 6, pp. 1010-5.

Grusenmeyer PA y Wong YN (2007): “Interpreting the economic literature in oncology”, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, nº 2, pp. 196-202.

Gujarati DN (2001): “Regresión con la variable dependiente dicotómica: los modelos MLP, logit, probit y tobit”, en *Econometría*. Santafé de Bogotá: Editorial Mc Graw Hill Inc., pp. 543-52.

Hernández Mejía R (2006): “Pruebas no paramétricas” en material del Curso de análisis de datos en los estudios de Salud Pública. Programa de Doctorado Diagnóstico en Salud de la Comunidad. Universidad de Oviedo.

Hutter MF (2012): *Análisis comparativo de la metodología de los estudios de evaluación económica de tecnologías sanitarias en Europa*. La Rioja. Tesis doctoral. Universidad de La Rioja.

IMS (2012a): Total Unaudited and Audited Global Pharmaceutical Market /2003 – 2012. [Consultado el 15/09/2013]. Disponible en: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total\\_World\\_Pharma\\_Market\\_Topline\\_metrics\\_2012.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total_World_Pharma_Market_Topline_metrics_2012.pdf)

IMS (2012b): Total Unaudited and Audited Global Pharmaceutical Market By Region/2012 - 2017. [Consultado el 15/09/2013]. Disponible en: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total\\_World\\_Pharma\\_Market\\_Topline\\_metrics\\_2012-17\\_regions.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Total_World_Pharma_Market_Topline_metrics_2012-17_regions.pdf)

IMS (2012c): Top 20 Therapeutic Classes 2012. [Consultado el 15/09/2013]. Disponible en: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/Top\\_20\\_Therapeutic\\_Classes\\_2012.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/Top_20_Therapeutic_Classes_2012.pdf)

INE (2013): Defunciones según causa de muerte, 2011. [Consultado el 12/09/2013]. Disponible en: [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_salud.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm)

Jönsson B y Wilking N (2005): *A pan-European comparison regarding patient access to cancer drugs*. [Consultado el 08/07/2012]. Disponible en: [http://ki.se/content/1/c4/33/16/Cancer\\_Report.pdf](http://ki.se/content/1/c4/33/16/Cancer_Report.pdf)

Jönsson B, Staginnus U y Wilking N (2007): “Innovación farmacéutica y supervivencia con el cáncer: evidencias españolas y europeas”, *Revista Española de Economía de la Salud*, vol. 6, nº 3, pp. 184-91.

Juárez-Castelló CA (2013): *Innovación y competencia, regulación y eficiencia en los nuevos medicamentos: Algunas aportaciones*. La Rioja. Tesis doctoral. Universidad de La Rioja.

Juárez-Castelló CA, Antoñanzas F y Pinillos MO (2007): “Innovación en medicamentos: efectos para el cliente público y cambios legislativos recientes”, en Ayala JC (coord.), *Conocimiento, innovación y emprendedores: camino al futuro*. España: Editorial Universidad de La Rioja, pp. 1466-81.

Llano del J, Rovira J y Albarracín G (2009): “La medicina individualizada en oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud”, en Llano del J y Rovira J (coords.) *La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica*. Madrid: Editorial SPA, S.L., pp. 11-28.

Lobo F (2008): “Política económica de la prestación farmacéutica pública en España: evolución histórica”, en Segovia de Arana, JM. (coord.). *Proyección Social de la asistencia médica. Serie científica*. Madrid: Farmaindustria, pp. 167-86.

López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J y Puig-Junoy J (2010): “Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 24, nº 2, pp. 154-70.

López i Casanovas G (2010): “Las cifras del gasto sanitario en su comparativa: errores y definiciones”, *Gestión Clínica y Sanitaria*, vol. 12, nº 1, pp. 27-9.

MacKenzie R, Chapman S, Salkeld G y Holding S (2008): “Media influence on Herceptin subsidization in Australia: application of the rule of rescue?”, *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 101, nº 6, pp. 305-12.

Meneu R y Peiró S (2008): “Disparidades en la efectividad y utilización de los servicios sanitarios e implicaciones de equidad”, en Rodríguez M y Urbanos R (coords.), *Desigualdades sociales en salud. Factores determinantes y elementos para la acción*. Madrid: Editorial Elsevier Masson, pp. 167-85.

Ministerio de Sanidad y Consumo (2005): *La situación del cáncer en España*. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (2011): *Catálogo Nacional de Hospitales*. Instituto de Información Sanitaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2013): *Boletín de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. [Consultado el 05/05/2013]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/porVolumen/home.htm](http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/porVolumen/home.htm)

Montero R (2011): *Efectos fijos o aleatorios: test de especificación*, Documentos de Trabajo en Economía Aplicada. Universidad de Granada. [Consultado el 28/08/2013]. Disponible en: <http://www.ugr.es/~montero/matematicas/especificacion.pdf>

NICE (2010): *Appraising life – extending, end of life treatments*. Addendum to section 6.2.25 of the Guide to the Methods of Technology Appraisal. [Consultado el 01/12/2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>

Ocana A y Tannock IF (2010): “When are ‘positive’ clinical trials in oncology truly positive?”, *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 103, nº 1, pp. 16-20.

Oliva J, Puig-Junoy, J y Bernal E (2008): “Evaluación económica de medicamentos: experiencias y vías de avance. Una visión complementaria”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 22, nº 4, pp. 358-61.

Ordovás JP, Climente M y Poveda JL (2002): “Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica”, en Garamundi MC (coord.), *Farmacia Hospitalaria*. Barcelona: Editorial SCM Doyma S.L., Tomo I, pp. 63-78.

Ortega E y Peñalosa J (2012): *Claves de la crisis económica española y retos para crecer en la UEM*. Documentos ocasionales nº1201. Madrid. Banco de España.

Peiró S, Meneu R y Bernal E (2005): “Tres tristes tópicos sobre las variaciones en la práctica médica”, *Gestión Clínica y Sanitaria*, vol. 7, nº 2, pp. 47-51.

Pérez Canellas E (2011): *Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en España. Análisis de actividad y situación actual*. Tesina Máster en Administración y Dirección de Servicios Sanitarios 10ª Edición. Barcelona. Universidad Pompeu Fabra.

Prades J y Borrás JM (2010): “La priorización de fármacos oncológicos en el sistema hospitalario de Cataluña: estudio cualitativo de casos”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 24, nº 5, pp. 416-22.

Prescrire international (2007): “Drugs for rare diseases: mixed assessment in Europe”, *Prescrire International*, vol. 16, nº 87, pp. 36-42.

Puig-Junoy J y Meneu R (2005): “Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos”, *Gestión Clínica y Sanitaria*, vol. 7, nº 3, pp. 88-94.

Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A y Durán-García ME (2011): “Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España”, *Farmacia Hospitalaria*, vol. 35, nº 6, pp. 305-14.

Rebasa P (2005): “Conceptos básicos del análisis de supervivencia”, *Cirugía Española*, vol.78, nº 6, pp. 222-30.

Regidor E y Gutiérrez-Fisac JL (2013): *Patrones de mortalidad en España, 2010*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. [Consultado el 12/09/2013] Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/mortalidad.htm>

Rovira J, Gómez-Pajuelo P y Llano del J (2012), *La regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Madrid: Editorial Fundación Gaspar Casal.

Russo P, Mennini FS, Siviero PD y Rasi G (2010): “Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers”, *Annals of Oncology*, nº 21, pp. 2081-7.

Sacristán JA, Dilla T, Pinto JL y Antoñanzas F (2008): “Evaluación económica de medicamentos: experiencia y vías de avance”, *Gaceta Sanitaria*, vol.22, nº 4, pp. 354-7.

Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L y Pinto JL (2002): “¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?”, *Gaceta Sanitaria*, vol. 16, nº 4, pp. 334-43.

SEFAC (Sociedad Española de Farmacia Comunitaria) (2012): *Informe preliminar de sistema retributivo para la dispensación de medicamentos de diagnóstico hospitalario en farmacia comunitaria*. [Consultado el 08/07/2013]. Disponible en: [http://www.sefac.org/files/documentos\\_sefac/documentos/INFORME%20PREMILINAR%20DISPENSACION%20DH%20OK%20%28040112%29.pdf](http://www.sefac.org/files/documentos_sefac/documentos/INFORME%20PREMILINAR%20DISPENSACION%20DH%20OK%20%28040112%29.pdf)

Segú JL (2009): “Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido”, en Llano del J y Rovira J (coords.), *La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica*. Madrid: Editorial SPA, S.L., pp. 115-25.

SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) (2007): *Barreras de acceso al paciente de los fármacos oncológicos*. [Consultado el 06/07/2012]. No disponible texto completo *on line*. Resumen disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/salaprensa/notasprensa/2007/resumen\\_informe.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/salaprensa/notasprensa/2007/resumen_informe.pdf).

Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D y Hummel S (2006): “Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments”, *European Journal of Cancer*, vol. 16, pp. 2867-75.

Van der Vossen AC, Nachtnebel A y Wild C (2013): *Marketing Authorisations under Exceptional Circumstances for Oncology Drugs: An analysis of approval and reimbursement decisions of four drugs*. Health Technology Assessment. V Ludwig Boltzmann Institut. [Consultado el 20/06/2013]. Disponible en: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/992/1/HTA-Projektbericht\\_Nr.65.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/992/1/HTA-Projektbericht_Nr.65.pdf)

Velasco A (2002): “Introducción: concepto y sinopsis histórica de la farmacología”, en Velasco (coord.), *Farmacología Fundamental*. Madrid: Editorial Mc Graw Hill, pp. 3-12.

Verma S, McLeod D, Batist G, Robidoux A, Martins IRS y Mackey J (2011): “In the End What Matters Most? A Review of Clinical Endpoints in Advanced Breast Cancer”, *The Oncologist*, vol. 16, nº 1, pp. 25-35.

Walters SJ (2009): “What is a Cox model?”, *What is...? Series*. University of Sheffield [Consultado el 13/08/2013]. Disponible en: [http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/cox\\_model.pdf](http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/cox_model.pdf)

Wennberg JE, Barnes BA y Zubkoff M (1982): "Professional uncertainty and the problem of supplier-induced demand", *Social Science & Medicine*, vol. 16, nº 7, pp. 811-24.

WHO (2014): Fact sheet N°297. WHO Fact Sheets. [Consultado el 11/02/2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>

Wilson PM, Booth AM, Eastwood A y Watt IS (2008): "Deconstructing media coverage of trastuzumab (Herceptin): an analysis of national newspaper coverage", *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 101, nº 3, pp. 125-32.

Wooldridge JM (2002): "Nonlinear models and related topics", en *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*. Londres: Editorial MIT Press, pp. 453-509.