

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
 e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Evaluación de nuevos medicamentos en España.

La evaluación de nuevos medicamentos para establecer su papel en terapéutica debe realizarse con una metodología sistemática, rigurosa y transparente, a partir de la evidencia científica disponible.

1 Utilización de medicamentos

Evaluación de nuevos medicamentos en España

RESUMEN

La información disponible sobre la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos es limitada y proviene casi exclusivamente de los ensayos clínicos realizados en el procedimiento de autorización, que garantizan su calidad, seguridad y eficacia, pero no valoran su papel en terapéutica frente a las demás alternativas disponibles. Para esta finalidad debe disponerse de información objetiva e independiente sobre los nuevos medicamentos, por medio de evaluaciones basadas en la evidencia científica y realizadas con una metodología sistemática, rigurosa y transparente.

El Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos, creado en el año 2003 y compuesto actualmente por los comités de evaluación de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco, tiene como principal objetivo evaluar la aportación terapéutica que supone la comercialización de nuevos medicamentos con relación a las alternativas disponibles en el momento, para proporcionar a los profesionales sanitarios recomendaciones específicas al respecto. Este comité dispone de un Procedimiento Normalizado de Trabajo que garantiza que los procesos de evaluación de los nuevos medicamentos se realicen de forma homogénea y consensuada entre los diferentes comités integrantes. La aportación terapéutica de cada nuevo medicamento se establece en función de los criterios de eficacia, seguridad, aplicabilidad y coste. A partir de los cuales y, mediante un algoritmo de decisión, se asigna la calificación, que consta de cinco categorías.



INTRODUCCIÓN

El elevado número de medicamentos –cada vez de mayor coste– que se introducen anualmente en el mercado farmacéutico y la amplia utilización que de los mismos se hace, en muchos casos inadecuada, puede tener importantes implicaciones clínicas y económicas para los sistemas sanitarios (1). Los resultados de algunos estudios de prescripción de nuevos medicamentos reflejan un crecimiento exponencial en número, que se produce rápidamente tras su autorización y no parece estar relacionado con su eficacia real o su aportación terapéutica (1,2); presentándose además una gran variabilidad en su uso que no es explicable tan sólo por las necesidades terapéuticas (1).

La Asociación Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), que agrupa a los principales boletines independientes que elaboran información sobre nuevos medicamentos, ha definido la “innovación terapéutica” en términos de ventaja comparativa, a diferencia de los conceptos de innovación comercial y/o tecnológica. Considerando que un tratamiento representa una “innovación terapéutica” si ofrece ventajas o beneficios para los pacientes cuando se compara con las opciones terapéuticas previamente

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

Boletín Terapéutico
 ANDALUZ

existentes. Así, para establecer el grado de innovación terapéutica que aporta un nuevo medicamento, resulta decisivo evaluar conjuntamente las evidencias disponibles sobre su eficacia, seguridad y conveniencia; y, adicionalmente, tener en cuenta su calidad y coste (3).

En su mayoría, los medicamentos autorizados en los últimos años solamente aportan ventajas potenciales relacionadas con su farmacocinética y/o su administración (medicamentos "me-too"), lo que en principio, supondría innovaciones de escasa relevancia frente a las alternativas existentes (1). De los 10-20 medicamentos autorizados cada año en España para su empleo en el ámbito de la atención primaria, son pocos los que aportan un auténtico valor añadido a la oferta de medicamentos ya existentes. Sin embargo, su amplia utilización y su coste superior a los tratamientos ya disponibles, suponen una de las causas principales del aumento del gasto farmacéutico en el Sistema Sanitario Público (4).

En algunos casos, la introducción en el mercado farmacéutico de nuevos medicamentos contribuye a aumentar entre los facultativos el grado de incertidumbre en la práctica médica habitual, al disponer de una amplia variedad de medicamentos relacionados química y terapéuticamente, con escasas diferencias entre ellos y en algunos casos, apoyados por estudios de escasa calidad (1). Enfrentándose al empleo de medicamentos avalados por menos información sobre su eficacia y seguridad que los ya existentes, a pesar de disponer en muchos casos de abundante bibliografía y experiencia clínica sobre su uso (4).

La información disponible en el momento de la comercialización de nuevos medicamentos a menudo proviene sólo de los ensayos clínicos realizados para su procedimiento de autorización. Dichos ensayos frecuentemente se efectúan con muestras pequeñas, y duraciones de tratamiento cortas y con pacientes muy seleccionados que –con frecuencia– no son representativos de la población a la que se dirigen. Por tanto, en el ámbito de la seguridad, no permiten identificar aquellos potenciales efectos adversos de escasa prevalencia ni los que aparecen a largo plazo y adolecen en general de suficiente validez externa (4). Así, el proceso de autorización de un medicamento se orienta a garantizar su calidad, seguridad y eficacia, pero sin valorar su efectividad ni establecer su lugar en la terapéutica frente a las alternativas terapéuticas disponibles (1).

La necesidad de actualizar los conocimientos sobre los nuevos medicamentos, junto a la escasa disponibilidad de tiempo que habitualmente se dispone para su evaluación, determinan la necesidad de disponer de fuentes que proporcionen información objetiva e inde-

pendiente sobre los mismos y desde la perspectiva del entorno en el que se van a emplear (1,4). Haciéndose patente la importancia de realizar una evaluación de los nuevos medicamentos, de acuerdo con una metodología sistemática, basada en la evidencia científica y mediante un proceso científico, riguroso y transparente (4).

ANTECEDENTES

La paulatina creación de diversos Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el ámbito del Estado Español responde a la necesidad de disponer de instrumentos que delimiten la frontera entre las innovaciones con innovación terapéutica de las que únicamente lo son desde el punto de vista comercial. Con anterioridad, existían numerosas iniciativas, de ámbito nacional e internacional, con metodología de trabajo y objetivos semejantes, que han supuesto un referente para el desarrollo de las actividades de dichos comités (4).

En el año 2002 y, después de varios años de trabajar de forma independiente en la evaluación de nuevos medicamentos, tres de los comités que compartían objetivos y procedimientos de trabajo similares –Andalucía, País Vasco y Cataluña–, decidieron compartir sus experiencias en relación a la evaluación de los nuevos medicamentos, con el objetivo de aunar esfuerzos que mejoraran la calidad y consistencia de las actividades iniciadas. En enero de 2003 tuvo lugar la 1ª reunión del que posteriormente sería denominado Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM), inicialmente constituido por los tres comités anteriores y ampliado después tras la incorporación de los de Aragón y Navarra (4).

Tras realizar diversas jornadas técnicas de trabajo, se ha conseguido avanzar en la convergencia de los diferentes métodos de evaluación empleados por los comités integrantes del CMENM, dando como resultado un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) común, que tiene como objetivo mejorar la transparencia y aportar rigor al proceso, reducir su variabilidad y facilitar que sea reproducible. Este PNT sirve de referencia a todos los comités integrantes del CMENM, estableciendo las directrices para la elaboración de los informes de evaluación, los procedimientos y plazos para su revisión, validación y reevaluación; así como otras cuestiones relacionadas con su organización y funcionamiento interno. De forma que el proceso de evaluación se realiza en su totalidad de forma coordinada y consensuada entre todos los comités integrantes (4).

La constitución del CMENM y el desarrollo de un PNT común han permitido unificar criterios en cuanto a la metodología para la evaluación de nue-

vos medicamentos y aumentar el número de evaluaciones realizadas. No obstante, el desarrollo de estas labores realizadas por cinco equipos diferentes no está exento de dificultades, entre las que destacarían los procesos de validación y consenso seguidos para cada informe de evaluación y la comunicación entre sus componentes (4).

Cabe destacar que el CMENM se encuentra sometido continuamente a un proceso de valoración, renovación, actualización y mejora, tanto en lo referente al PNT, como en cuanto al desarrollo de nuevos proyectos e iniciativas relacionadas con la evaluación de los nuevos medicamentos, como son: la información dirigida a los pacientes (elaborada por CADIME para la AETSA en Andalucía) y las valoraciones críticas al material promocional de los laboratorios farmacéuticos relativo a los nuevos medicamentos (elaboradas y editadas por los comités del País Vasco y Navarra) (4).

OBJETIVOS Y FUNCIONAMIENTO

Los cinco comités que integran actualmente el CMENM, comparten el objetivo común de potenciar la información selectiva e independiente sobre los nuevos medicamentos, como medio para mejorar la calidad asistencial mediante la transferencia de conocimiento a los profesionales sanitarios. Su función consiste en analizar y evaluar la aportación terapéutica que supone la incorporación de los nuevos medicamentos a la oferta farmacéutica del momento, de acuerdo con la evidencia científica disponible y proporcionar a los profesionales de su área de influencia recomendaciones específicas para su correcta utilización. Se pretende en definitiva dar respuesta a las principales cuestiones que plantea la introducción de un nuevo fármaco: ¿es más efectivo que las alternativas existentes? ¿qué se sabe realmente sobre su seguridad? ¿cuál es su coste para los pacientes y para el conjunto de la sociedad? ¿es pertinente su utilización? ¿existen algunas circunstancias que condicionen dicha utilización? (4).

Los diferentes comités que integran el CMENM cuentan con el apoyo de un equipo pluridisciplinar de composición similar. Así, generalmente disponen de farmacéuticos de atención primaria y hospital, médicos y documentalistas, que han recibido formación específica para esta tarea; contándose con el apoyo de expertos en otras disciplinas, como: epidemiología y salud pública, evaluación de tecnologías, farmacovigilancia, etc. (4).

Su ámbito de actuación son los medicamentos autorizados por el Ministerio de Sanidad que, estando financiados con cargo al Sistema Nacional de Salud, tengan garantizada su inmediata comercialización. Se incluyen tanto los nuevos principios activos, como las nuevas indi-

CATEGORÍAS DE CALIFICACIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS SEGÚN SU INNOVACIÓN TERAPÉUTICA (CMENM 2007)

Calificación	Definición
0	No valorable: información insuficiente La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica
1	No supone avance terapéutico La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado
2	Aporta en situaciones concretas La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes
3	Modesta mejora terapéutica La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento
4	Importante mejora terapéutica La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica

Tabla 2

Reactions y *ADIS*. En los casos en que se estime necesario, puede contemplarse el empleo de filtros de búsqueda para determinadas bases de datos, de forma que se facilite la localización de los ensayos clínicos aleatorizados existentes.

Previamente a la realización de cualquier informe de evaluación se solicitará al laboratorio farmacéutico que comercializa el medicamento cualquier otra bibliografía adicional que se estime de utilidad; preferentemente, aquellos ensayos clínicos no publicados de forma completa o aquellos otros que resultan de difícil acceso a través de los canales habituales.

4. Análisis y evaluación de nuevos medicamentos

Tras proceder a la búsqueda y selección bibliográfica, se realiza una lectura crítica de los artículos mediante la técnica del "juicio razonado", analizando la cantidad y la calidad de la evidencia científica disponible y la posible generalización, significación e impacto clínico de sus resultados, entre otros factores. Para valorar la validez interna de los ensayos clínicos y la significación de sus resultados se aplica la Escala de Jadad; mientras que, para establecer su validez externa y utilidad clínica en la práctica, se emplea un questionario de aplicabilidad, que permite analizar la idoneidad, de: los comparadores, las variables de medida, los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes y otras cuestiones.

La evidencia científica disponible se sintetiza en una tabla en la que se incluyen los aspectos más relevantes de cada uno de los ensayos clínicos analizados, según formato adaptado del *Scottish Intercollegiate Network*; en la que figura: tipo de estudio, objetivos, población (criterios de inclusión y exclusión), variables de medida, resultados (tamaño del efecto, valores de p, intervalos de confianza), puntuación en la escala Jadad, etc.

Los criterios empleados para esta-

blecer la aportación en terapéutica del nuevo medicamento frente a las alternativas disponibles, son: eficacia, seguridad, aplicabilidad (pauta y forma de administración) y coste. Estos criterios se combinan de acuerdo con un algoritmo de decisión, que permite asignar una calificación final al medicamento en cuanto a su grado de innovación terapéutica (figura 2). La calificación asignada puede encuadrarse en una de las cinco categorías establecidas y debe de ser consensuada y validada por todos los comités que integran el CMENM (tabla 2). En caso de que un medicamento presente varias indicaciones aprobadas, pueden asignarse calificaciones diferentes, cuando se considere que las evidencias disponibles así lo justifican.

Se entiende que el nuevo medicamento aporta mejoras –en términos de eficacia– frente a otras alternativas terapéuticas, cuando los estudios comparativos estén dotados de validez interna y externa, y pongan de manifiesto mejoras significativas en lo referente a la resolución de problemas de salud (en procesos agudos) o en la reducción de la morbi/mortalidad y/o mejora de la calidad de vida (en procesos crónicos). En términos de seguridad, se considera que el medicamento aporta ventajas, cuando los estudios comparativos muestren reducciones significativas de la frecuencia de efectos adversos que limiten la utilización de las opciones anteriormente disponibles. Cuando se considere pertinente, se valorarán **otros aspectos** del nuevo medicamento que puedan contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes y/o facilitar el cumplimiento del tratamiento: dosificación, forma o vía de administración, duración del tratamiento, etc.; así como su perfil de interacciones con otros medicamentos o alimentos.

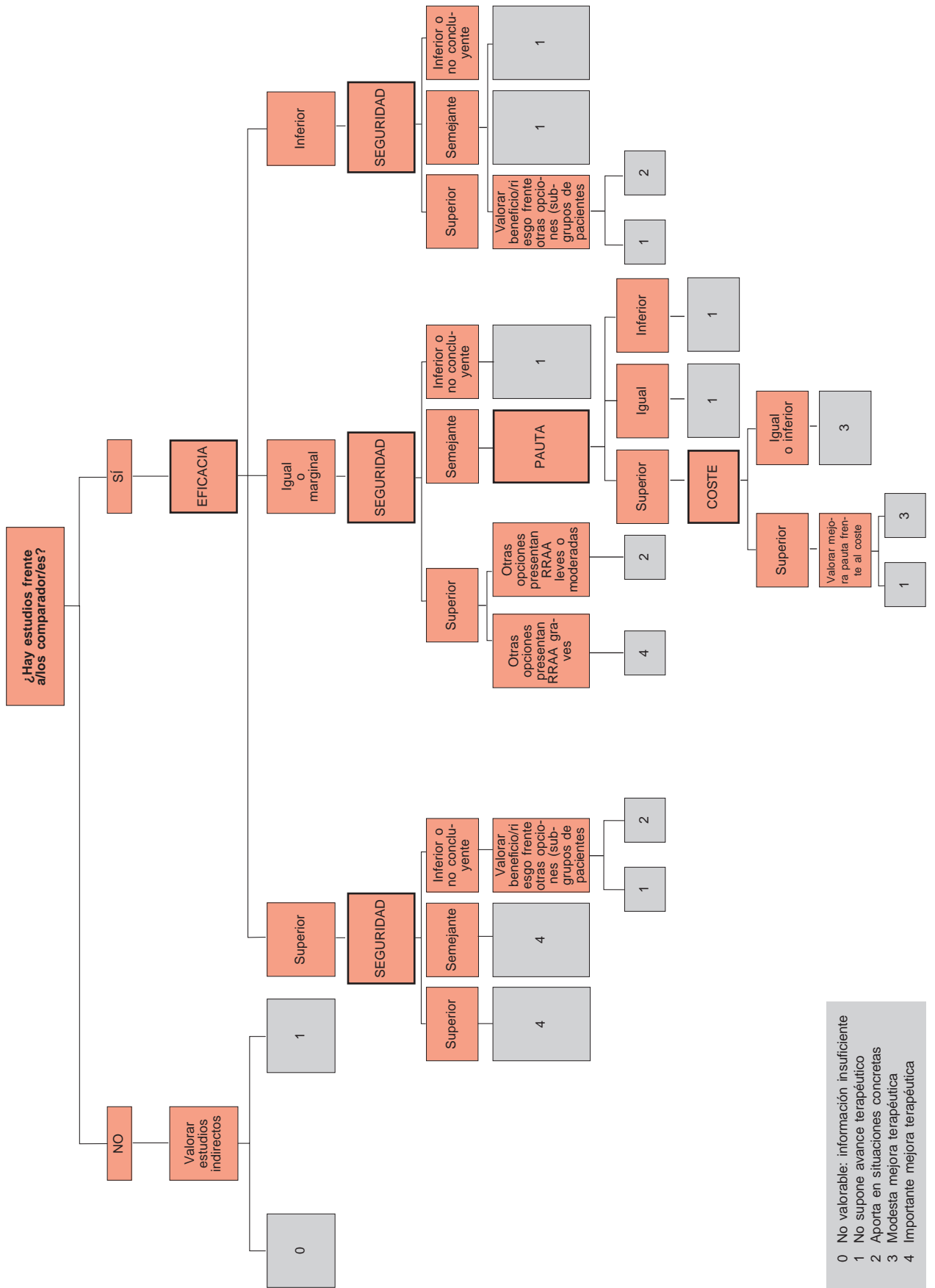
En el informe de evaluación se incluyen **datos económicos** –referentes al coste del tratamiento–, tanto del medicamento evaluado, como de todos los comparadores considerados, así como de aquellos fármacos que se consideren de

interés; utilizándose para los cálculos el precio de referencia siempre que esté disponible. En principio, el método de análisis económico empleado será la comparación de los costes de los medicamentos; no obstante y, de forma puntual, podrá contemplarse la realización de estudios farmacoeconómicos complementarios. En los procesos agudos se determinará el coste global del tratamiento, mientras que en los crónicos se calculará el coste diario.

Resulta de importancia que en el informe de evaluación se establezca de forma clara el **lugar en terapéutica** del nuevo medicamento frente a los comparadores de referencia, así como realizar un análisis comparativo de las evidencias que justifican esta propuesta de calificación. Siempre que sea posible, se incluirán recomendaciones explícitas para el empleo del medicamento evaluado, así como su justificación. También se comentará la existencia o no de estudios comparativos, destacándose los aspectos del medicamento sobre los que la información es insuficiente y que podrían ser aclarados con una investigación clínica más amplia.

El contenido del informe se estructura en un **formato** estándar, organizado en distintos **apartados** que abordan los siguientes aspectos: nombre del medicamento (DCI, marca registrada), laboratorio, fecha de realización, grupo terapéutico, fecha y procedimiento seguido para su autorización, indicaciones aprobadas, mecanismo de acción, farmacocinética, posología, forma de administración, eficacia, seguridad, información económica, alternativas disponibles (comparadores de referencia) y lugar en terapéutica. Asimismo, se incluirá la calificación/es asignada/s en cuanto al grado de innovación terapéutica y un resumen de los aspectos más destacados. Las referencias bibliográficas utilizadas se intercalarán en el texto del informe y se referenciarán al final del mismo, según las normas de uniformidad de las publicaciones biomédicas de Vancouver.

ALGORITMO PARA LA CALIFICACIÓN DE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS SEGÚN EL GRADO DE INNOVACIÓN TERAPÉUTICA



- 0 No valorable: información insuficiente
- 1 No supone avance terapéutico
- 2 Aporta en situaciones concretas
- 3 Modesta mejora terapéutica
- 4 Importante mejora terapéutica

5. Evaluación de nuevas indicaciones, formas farmacéuticas y asociaciones de medicamentos comercializados.

En principio, la evaluación de nuevas indicaciones, formas farmacéuticas o asociaciones de medicamentos ya comercializados, se realiza según el procedimiento estándar y de acuerdo con el algoritmo de decisión (figura 2); si bien, el contenido del informe podrá ser más reducido, centrándose en aquellos aspectos de mayor interés o relevancia. En este sentido, se requerirán estudios comparativos frente a las formas farmacéuticas disponibles con anterioridad (en el caso de nuevas formas farmacéuticas) y frente a los componentes por separado y/o otras asociaciones similares (en el caso de nuevas asociaciones).

Excepcionalmente, cuando se trate de una nueva forma farmacéutica que no suponga cambios en la vía de administración y/o en la pauta terapéutica y no se disponga de ensayos clínicos comparativos, a efectos de seguimiento del algoritmo, se requerirán ensayos de farmacocinética que garanticen su bioequivalencia. Por otra parte, la evaluación de nuevas asociaciones de medicamentos que sean de primera elección en las indicaciones autorizadas, puede centrarse en los criterios de comodidad posológica y coste, valorándose ambos de forma independiente.

6. Proceso de validación

Los informes de evaluación de nuevos medicamentos realizados por el CMENM son objeto de un proceso de revisión y validación por parte de los comités integrantes. En dicho proceso se analiza la documentación aportada por el comité evaluador (texto del informe, tabla de evidencia, bibliografía,

comentarios), proponiéndose las modificaciones y sugerencias que se consideren oportunas. Las cuales son incorporadas –total o parcialmente– por el comité evaluador para elaborar el texto del informe final, que debe ser consensuado por todos los comités, especialmente en lo referente a los comparadores de referencia y la calificación asignada al medicamento. Una vez conseguido el consenso y emitido el informe definitivo, éste es adaptado y difundido por cada uno de los comités en sus respectivos ámbitos territoriales.

7. Reevaluaciones

La evaluación de los nuevos medicamentos se realiza durante el proceso de su comercialización y se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo. La aparición de nuevas evidencias científicas que apoyen la modificación del contenido, conclusiones y/o recomendaciones que figuran en el informe, podría determinar la necesidad de efectuar una reevaluación del mismo por parte del CMENM. En este sentido, se actuará tanto a iniciativa propia, como a demanda de las solicitudes de los profesionales del sistema sanitario y/o de la industria farmacéutica. Para este fin, se dispone de un formulario que debe ser cumplimentado por el solicitante de la reevaluación, además de aportar la documentación requerida.

La reevaluación será efectuada por el comité que elaboró el informe de evaluación inicial, aunque será también revisada, consensuada y validada por todos los comités integrantes del CMENM. En principio, se dará respuesta –en sentido favorable o desfavorable– a todas las solicitudes de reevaluación recibidas; si bien, se realizarán únicamente aquéllas que se consideren justificadas.

El informe de reevaluación de un

medicamento podrá realizarse de forma abreviada, destacando los aspectos más relevantes o conflictivos con relación al contenido del informe inicial. Cuando se considere necesario, podrá consultarse o buscar asesoramiento experto en organismos o instituciones ajenos al CMENM, como p.ej. la Red Nacional de Farmacovigilancia.

CONSIDERACIONES FINALES

- La creación y funcionamiento del CMENM supone una innovación organizativa en el ámbito del estado español y proporciona al proceso de evaluación de los nuevos medicamentos una mayor transparencia y homogeneidad.
- Asimismo, se espera que la adopción de un proceso homogéneo, transparente y reproducible, que es consensuado con diferentes grupos, refuerce la credibilidad de las recomendaciones del CMENM entre los clínicos y otros profesionales sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- *Prescripción de nuevos medicamentos. Bol Ter Andal 2001; 17(5): 18-20.*
- 2- *Aza Pascual-Salcedo M et al. Velocidad de incorporación de nuevos medicamentos en la práctica clínica. Comunicación presentada EN: XI Congreso Nacional de la SEFAP. Burgos, 25-27 de octubre, 2006.*
- 3- *Declaración de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) sobre Avances en Terapéutica con Medicamentos. París, 15-16 de noviembre de 2001. Disponible en URL: <http://66.71.191.169/isdbweb/pag/spa.php>*
- 4- *Catalán A et al. La experiencia del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). Farm Aten Prim 2006; 4(extra): 7-17.*
- 5- *Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra (7ª versión, septiembre 2005). Farm Aten Prim 2006; 4(extra): 19-29.*
- 6- *Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra (8ª versión, en prensa).*

Este artículo ha sido elaborado por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

FE DE ERRATAS: En la Ficha de Novedad Terapéutica n.º 5 de 2006 en la información sobre **insulina detemir**, dentro del resumen, al final del tercer párrafo se refiere a insulina glargina como “análogo de acción *rápida* disponible con anterioridad en España” cuando debería decir “primer análogo de acción *prolongada* disponible en España”. Esta corrección ya ha quedado incorporada al documento electrónico correspondiente, disponible en nuestra edición electrónica, a la que se puede acceder a través de la dirección de internet www.easp.es.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M.ª Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Victor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.ª Dolores Muriello Fernández, José María Navarro Mari, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.