

**PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO
DEL COMITÉ MIXTO DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ANDALUCÍA, PAÍS VASCO,
INSTITUTO CATALÁN DE LA SALUD, ARAGÓN Y
NAVARRA
CMENM**

Septiembre de 2011



ÍNDICE

1. Objetivo	3
2. Composición	3
3. Misión	3
4. Funciones	4
5. Ámbito de actuación	4
6. Procedimiento de trabajo	5
7. Funcionamiento interno del CMENM.....	22

1/ OBJETIVO

El objetivo del procedimiento normalizado de trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM) es describir las pautas de actuación de los grupos que lo integran, tanto en relación con el proceso de evaluación de medicamentos como en aquellos aspectos referentes a su funcionamiento interno, con el fin de aumentar la transparencia y rigurosidad de este proceso y reducir su variabilidad.

2/ COMPOSICIÓN

El CMENM está integrado por los miembros de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) de Andalucía, País Vasco, Cataluña (Instituto Catalán de la Salud), Aragón y Navarra.

Todos aquellos comités de evaluación de nuevos medicamentos que deseen incorporarse al CMENM deberán cumplir las siguientes condiciones o requisitos mínimos:

- Adherirse al procedimiento normalizado de trabajo del CMENM.
- Realizar un mínimo de 6 evaluaciones al año.
- Llevar un mínimo de 2 años funcionando.
- Firmar una declaración de conflicto de intereses.

Además, se evaluará la calidad de las evaluaciones realizadas por el comité solicitante.

3/ MISIÓN

La misión del CMENM es doble: a) analizar y evaluar la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos a la oferta farmacéutica disponible en cada momento, de acuerdo con la evidencia científica y b) proporcionar a los profesionales del área de influencia de cada CENM recomendaciones específicas para su correspondiente utilización.

4/ FUNCIONES

El CMENM asumirá de manera prioritaria la función de evaluar periódicamente los nuevos medicamentos -de acuerdo con los criterios metodológicos que recoge el presente documento- depositando en cada uno de los CENMs que lo integran, la responsabilidad de realizar la difusión de la información que genere el PNT en sus respectivos territorios de influencia según las pautas habituales de cada comité.

5/ ÁMBITO DE ACTUACIÓN

MEDICAMENTOS OBJETO DE EVALUACIÓN POR EL CMENM

Serán objeto de evaluación por parte del CMENM todos los nuevos medicamentos autorizados por el Ministerio de Sanidad a partir de enero de 2004, priorizando la evaluación de aquellos financiados por el Sistema Nacional de Salud.

Quedan también incluidos en el ámbito de actuación del CMENM, determinadas nuevas indicaciones de principios activos ya comercializados, las nuevas formas farmacéuticas y las nuevas asociaciones de principios activos previamente disponibles, así como aquellos medicamentos de diagnóstico hospitalario cuyo ámbito natural de utilización sea la atención primaria.

Quedan excluidos del ámbito de actuación del CMENM las especialidades farmacéuticas genéricas y los medicamentos de uso hospitalario.

Cuando el número de medicamentos a evaluar así lo aconseje, el CMENM establecerá el orden de prioridades en el proceso de evaluación, en función de su previsible impacto en los hábitos de prescripción de los médicos de atención primaria.

Cada uno de los comités integrantes del CMENM podrá evaluar además cuantos medicamentos considere de relevancia o de interés para su territorio de influencia.

6/ PROCEDIMIENTO DE TRABAJO

6.1. SEGUIMIENTO GLOBAL DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Existe una hoja de seguimiento en la que se incluyen los nuevos medicamentos susceptibles de evaluación por los distintos CENM y que permite conocer el estado de la evaluación de cada medicamento en todo momento (anexo 1).

Esta hoja se mantendrá actualizada permanentemente. La actualización se hará de manera rotatoria por cada uno de los CENMs y estará a su disposición en una pagina web de acceso restringido o enviando las actualizaciones de dicho documento por e-mail.

La adjudicación de medicamentos a evaluar por parte de cada CENM se realiza a partir de la hoja de seguimiento según orden rotatorio previamente establecido.

6.2. IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

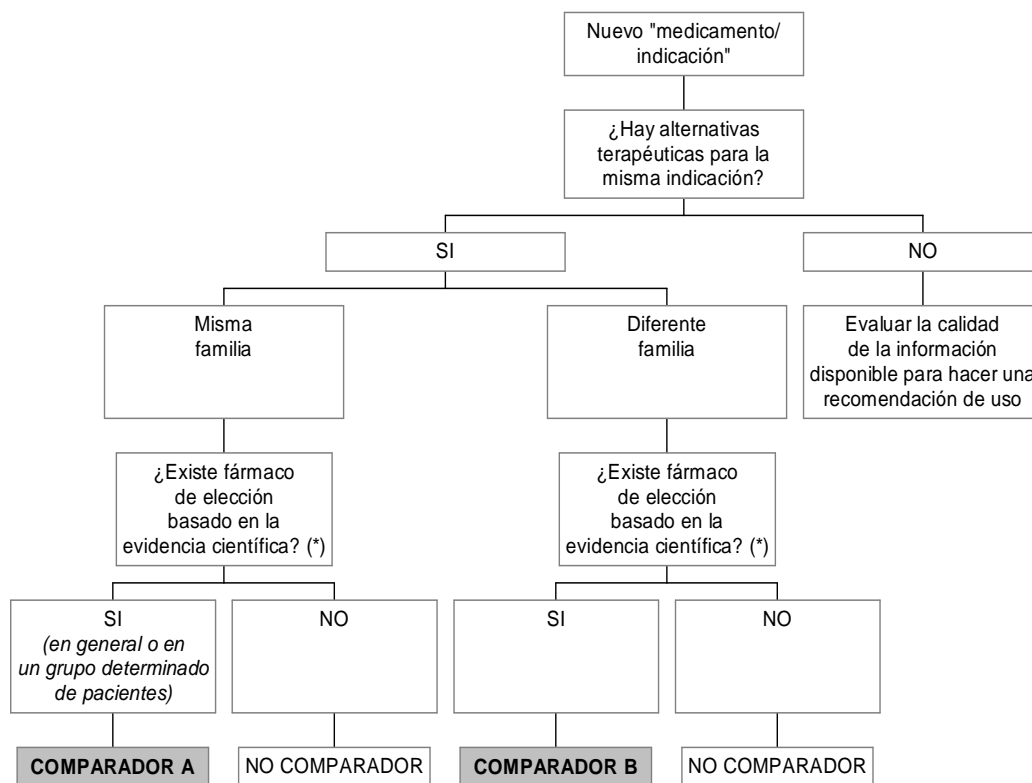
Las fuentes utilizadas de forma prioritaria por el CMENM para la identificación de nuevos medicamentos e indicaciones son:

- Altas de autorización del Ministerio de Sanidad a través de la web o comunicados internos <http://www.msc.es>
- Nomenclator de Especialidades Farmacéuticas del Sistema Nacional de Salud
- La revista Panorama Actual del Medicamento en <http://www.portalfarma.com>
- La revista profesional de marketing farmacéutico PMFARMA en <http://www.pmfarma.com>
- Medscape / ADIS International CD-ROM
- Inpharma
- La presentación de nuevos medicamentos por parte de la industria del sector.
- Otras fuentes

6.3. ELECCIÓN DEL FÁRMACO COMPARADOR

La elección del fármaco o fármacos de referencia (comparador/es) necesario/s para la posterior evaluación de la potencial ventaja terapéutica del nuevo medicamento en cada una de sus indicaciones autorizadas, se realiza de acuerdo con el algoritmo que recoge la figura 1.

Figura 1. Algoritmo para la selección del comparador para la evaluación de nuevos medicamentos



(*) Ej.: *Clinical Evidence*, MEREC, Guías de Práctica Clínica independientes de prestigio reconocido (*Clearing House*, SIGN, NICE, Nueva Zelanda) entre otras potenciales fuentes de información.

6.4. DOCUMENTACIÓN NECESARIA PARA LA EVALUACIÓN

FICHA TÉCNICA

El CMENM utiliza como fuente de información para obtener la ficha técnica y el informe de autorización del medicamento a evaluar, cualquiera de las entidades siguientes: laboratorio farmacéutico responsable del desarrollo o la comercialización del producto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>, la Agencia Europea del Medicamento (EMA, *Opinions and European Public Assessment Reports*: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true), la *Food and Drug Administration* (FDA, *Centre for Drug Evaluation and Research* <http://www.fda.gov/cder/drug/>) y/o otras agencias de evaluación.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y OTROS ESTUDIOS

El CMENM utiliza como fuente bibliográfica para evaluar los aspectos de eficacia y seguridad comparadas de los nuevos medicamentos en cada una de las indicaciones autorizadas, los ensayos clínicos aleatorizados publicados en el momento de la evaluación. También en ausencia de otros estudios comparativos se podrán emplear los estudios de seguimiento, para ampliar la información relativa a seguridad, así como cualquier otro tipo de información basada en la evidencia científica que se considere de utilidad para la evaluación del medicamento, como son: las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, etc. Se consideran de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La búsqueda bibliográfica a realizar para localizar estos estudios se efectúa de acuerdo con la indicación autorizada en la que se va a evaluar el medicamento.

BOLETINES INDEPENDIENTES

Como fuente de información para identificar y/o obtener artículos de revisión se podrán consultar las evaluaciones publicadas en revistas y boletines independientes, entre otros:

Drug and Therapeutics Bulletin: <http://dtb.bmj.com/dtb/do/home>

Medical Letter on Drugs and Therapeutics: <http://www.medletter.com/>

La Revue Prescrire <http://www.prescrire.org/>

Midland Therapeutic Review and Advisory Committee:

<http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/>

National Institute of Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/>

Dialogo Sui Farmaci <http://www.dialogosuifarmaci.it/>

Asimismo se podrán emplear herramientas como el sistema *MICROMEDEX® Healthcare Series Databases* que contiene diferentes bases de datos, entre las que cabe destacar *DRUGDEX® System*, dedicada de forma específica a las evaluaciones de medicamentos.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

Las fuentes a utilizar de manera sistemática para realizar la búsqueda bibliográfica destinada a localizar los ensayos clínicos y otros estudios serán: EMBASE (Drugs and Pharmacology) y Medline, en sus versiones más actualizadas (éste último por ejemplo a través del servidor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

En todos los casos en que el número de referencias disponibles se considere excesivo se utilizarán filtros metodológicos que permitan suprimir aquéllas que no aportan valor científico y/o seleccionar los ensayos clínicos aleatorizados. Dichos filtros serán suficientemente sensibles como para garantizar que ningún estudio relevante incluido en la base de datos quede fuera del conjunto de referencias a utilizar como base de evaluación.

El filtro para EMBASE prevé los pasos siguientes:

```
#1 (placebo or random* or blind* or mask*) or ((explode "clinical-trial"/ all subheadings) or ("major-clinical-study"/ all subheadings) or (explode "evidence-based-medicine"/ all subheadings))
```

El filtro de Medline prevé los pasos siguientes:

#2 (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL[PT] OR clinical trial[PT]) or (RANDOM*) or (PLACEBO) or (MASK* or BLIND*) or (Double-Blind-Method[MESH]) or (explode "Clinical-Trials"/ all subheadings) or (meta-analysis[PT])

Opcionalmente y, de forma complementaria a las anteriores, se podrán consultar otras fuentes bibliográficas tales como el Iowa Drug Information Service, Cochrane, Reactions y ADIS.

INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Previamente a la realización de cualquier informe de evaluación se solicitará al laboratorio que comercializa el nuevo medicamento información complementaria sobre el mismo, orientada a localizar básicamente aquellos ensayos clínicos no publicados o que son de difícil acceso a través de las fuentes bibliográficas habituales. En caso de que el laboratorio no facilite la información o material promocional del nuevo fármaco, esto aparecerá reflejado en el informe de evaluación.

6.5. EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Los evaluadores efectuarán una lectura crítica de los artículos seleccionados tras la cual realizarán una síntesis de la evidencia científica disponible, utilizando para este fin los formatos adaptados del *Scottish Intercollegiate Network* (SIGN, anexo 2).

La validez interna de los ensayos clínicos empleados en la evaluación del nuevo medicamento y la significación de sus resultados se establecerán aplicando la escala de Jadad (anexo 3). Por su parte, para la valoración global y la validez externa de dichos estudios, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se podrá emplear el cuestionario incluido en el anexo 4.

Para valorar la aportación que supone el nuevo medicamento, se utilizará la técnica del “juicio razonado” sopesando aspectos como el volumen y la calidad de la evidencia científica disponible, la posible generalización y la consistencia e impacto clínico de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, entre otros factores.

Dicha valoración se efectúa para todas y cada una de las indicaciones autorizadas del nuevo medicamento y en el caso de los medicamentos previamente disponibles, para cada una de las nuevas indicaciones, formas farmacéuticas o vías de administración autorizadas, comparando siempre el binomio **medicamento/indicación** frente al comparador o comparadores de referencia.

Los parámetros en los que se basa la evaluación del nuevo medicamento para establecer su aportación terapéutica son: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con el algoritmo que se muestra en la figura 2, que permitirá asignar la calificación final al nuevo medicamento.

El procedimiento de evaluación de una nueva indicación de un medicamento ya comercializado se realizará siguiendo el mencionado algoritmo, pero el contenido del informe técnico generado podrá ser más reducido (ver apartado 6.8).

El procedimiento de evaluación de nuevas formas farmacéuticas y de asociaciones de medicamentos ya disponibles se aborda de manera específica en el apartado 6.6.

EFICACIA COMPARADA

Se entenderá que un nuevo medicamento supera en términos de eficacia al comparador de referencia seleccionado cuando los ensayos clínicos que la avalan tienen una adecuada validez interna, sus resultados son clínicamente relevantes (tanto por la magnitud de sus efectos como por la precisión con la que éstos han sido medidos) y pueden ser aplicados en la práctica clínica habitual en el ámbito de la atención primaria. Estos estudios deberán poner de manifiesto mejoras significativas sobre alguna de las siguientes variables finales: en el caso de los procesos agudos, resolución del problema de salud; y, en el caso de las patologías crónicas, reducción de la morbi-mortalidad y/o mejora de la calidad de vida.

En este sentido resulta especialmente relevante la aportación del grupo de trabajo sobre eficacia (*Efficacy Working Party*) del *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* de la Agencia Europea del Medicamento que, regularmente,

emite recomendaciones orientadas a la evaluación de la eficacia de diversos medicamentos en el tratamiento de sus correspondientes situaciones clínicas (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm>)

SEGURIDAD COMPARADA

Se entenderá que un nuevo medicamento supera en términos de seguridad al comparador o comparadores de referencia cuando los ensayos clínicos que lo avalan tienen una elevada validez interna, sus resultados son relevantes (tanto por la magnitud de sus efectos como por la precisión con que éstos se han medido) y pueden ser aplicados en la práctica clínica habitual en el ámbito de la atención primaria.

Dichos estudios deberán poner de manifiesto mejoras significativas en cuanto a (Anexo 5):

- a. Reacciones adversas (RAM): las RAM serán clasificadas por órgano o sistema. Para la evaluación de cada RAM se tendrá en cuenta los siguientes aspectos: incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (sí, no) y posibilidad de prevención (sí, no). Asimismo, se deberá valorar la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RAM o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.
- b. Tasa de abandonos debidos a RAM: se describirá en términos de frecuencia la tasa de abandonos observada para el fármaco evaluado y el comparador, identificando el rango de la tasa de abandonos descrito en los diferentes ensayos clínicos.
- c. Limitaciones de la población estudiada: examinar las diferencias entre la población beneficiaria en la práctica clínica y la expuesta en los ensayos clínicos. Las poblaciones que se deben considerar para la discusión deberían incluir (aunque no limitarse a): niños, ancianos, embarazadas, lactantes y pacientes con co-morbilidad relevante.
- d. Interacciones: se deben describir las sustancias con las que interacciona, el efecto de la interacción, los posibles mecanismos y los potenciales riesgos para la salud. Se valorarán también las situaciones en las que sería necesario evitar

su uso, utilizarlo bajo especial precaución o ajustar la dosis cuando se utiliza de forma concomitante junto a otros medicamentos. Asimismo se deberá valorar el riesgo de aparición de estas interacciones, la gravedad de las consecuencias y la necesidad de evitar su administración concomitante con algunos alimentos.

- e. Efecto de clase: En la valoración del perfil de seguridad de un medicamento, los riesgos conocidos para medicamentos semejantes se extrapolan, salvo que se demuestre lo contrario (“efecto clase”), por lo que se deben identificar los riesgos que serían comunes con la clase farmacológica.
- f. Errores potenciales de medicación: revisión de los puntos más relevantes en los que pueden producirse errores de medicación, principalmente, relacionados con la dosis y la forma de administración.
 - En relación con la dosis, considerar si es necesario calcularla de acuerdo con algunos parámetros como el peso o la superficie corporal, o bien, parámetros bioquímicos, hematológicos u otros datos del paciente. Además, se debería considerar si la dosis varía según la indicación o si es necesario controlarla y/o ajustarla de acuerdo con la respuesta al tratamiento.
 - En relación con la forma de administración, valorar si es necesario tener especial precaución con la administración del medicamento, bien sea porque el fármaco no se pueda fraccionar o triturar (en caso de presentaciones orales) o porque se deba tener especial precaución con el horario de administración respecto a las comidas o el tipo de alimentos.
- g. Plan de riesgos y alertas de seguridad: descripción de las acciones regulatorias establecidas por las agencias del medicamento en el procedimiento de aprobación, en caso de que existan, e información sobre alertas relacionadas con la seguridad del medicamento emitidas por las autoridades sanitarias.
- h. Datos de seguridad a largo plazo: informar y describir si se dispone de información relacionada con la seguridad a largo plazo (> 12 meses).

PAUTA TERAPÉUTICA COMPARADA

Se tendrán en cuenta aquellos aspectos susceptibles de favorecer el cumplimiento terapéutico como: la vía de administración, la pauta o las características organolépticas en el caso de medicamentos pediátricos. También se considerarán las posibles interacciones de la novedad con medicamentos y/o alimentos.

COSTE COMPARADO

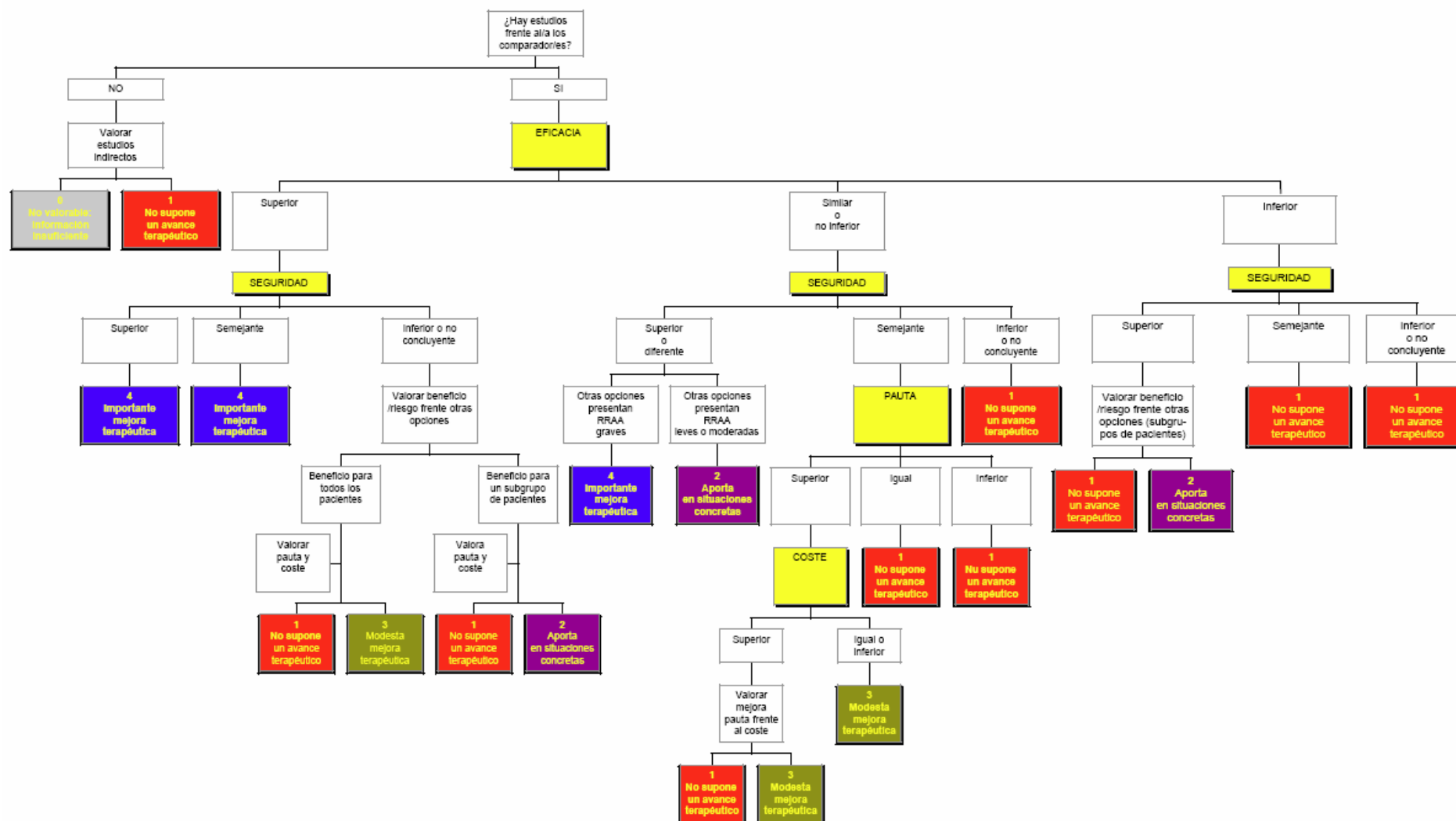
Se proporcionarán datos económicos tanto del medicamento evaluado como de todos los comparadores considerados. Adicionalmente, podrán incorporarse datos económicos de otros fármacos representativos con los que se considere que el medicamento nuevo debe compararse.

Puntualmente y cuando las características del nuevo medicamento así lo aconsejen, se podrá solicitar a otras instituciones ajenas al CMENM la realización de estudios farmacoeconómicos más complejos.

En cuanto al modo de cálculo, en el caso de los procesos agudos se determinará el coste global del tratamiento teniendo en cuenta las presentaciones existentes que son necesarias para completarlo. En los procesos crónicos se determinará el coste con la dosis habitual establecida en la ficha técnica.

Para el cálculo del coste del comparador y del resto de fármacos implicados en el análisis se utilizará siempre que esté disponible el **precio de referencia**. Si no existiese, el coste de los medicamentos se obtendrá calculando la media de todas las especialidades farmacéuticas que se encuentren en el mercado para cada principio activo, con la misma presentación que el nuevo medicamento (exceptuando por tanto las presentaciones pediátricas).

Figura 2. Algoritmo para la calificación de los nuevos medicamentos según su grado de innovación terapéutica.



6.6. EVALUACIÓN DE NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS Y DE ASOCIACIONES DE MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS

NUEVAS FORMAS FARMACÉUTICAS

La demostración de ventaja terapéutica de una nueva forma farmacéutica en términos de eficacia, seguridad y pauta terapéutica requiere la realización de los correspondientes ensayos clínicos frente al medicamento antiguo.

En el caso de no disponer de ensayos clínicos comparativos entre la nueva forma farmacéutica y el medicamento antiguo, a efectos de seguimiento del algoritmo de la figura 2 se considerará que:

- ambos fármacos son similares en términos de eficacia cuando -siendo utilizados mediante la misma vía de administración- existan ensayos de farmacocinética que garanticen su bioequivalencia.
- ambos fármacos son similares en términos de seguridad cuando -siendo utilizados mediante la misma vía de administración y con pauta terapéutica similar- existan ensayos de farmacocinética que garanticen su bioequivalencia. En el caso de emplear pautas muy diferentes, la evaluación de la seguridad de una nueva forma farmacéutica requerirá su comparación con el medicamento original. Si dichos estudios no estuvieran disponibles, la valoración de la ventaja terapéutica en términos de seguridad se realizará individualmente en cada caso a partir de la información disponible y en función del tipo de molécula de que se trate.

Si la nueva forma farmacéutica de un medicamento supone tanto un cambio en la vía de administración como en la pauta terapéutica empleada, la demostración de igualdad o superioridad tanto de eficacia como de seguridad requerirá la realización de los correspondientes ensayos clínicos.

Una vez valorada su eficacia/seguridad y, en caso de que ambas se consideren equivalentes (según los criterios antes mencionados), pasarán a valorarse sus posibles ventajas en cuanto a su pauta de administración y/o coste.

COMBINACIÓN DE MEDICAMENTOS A DOSIS FIJAS

Los informes de combinaciones de medicamentos a dosis fijas podrán realizarse de forma abreviada, para evitar redundar en aspectos sobradamente conocidos de los fármacos individuales o que hayan sido ya descritos en informes previamente realizados por el CmENM

La evaluación de las combinaciones se sustentará fundamentalmente en el tipo de indicación ó indicaciones autorizada/s, diferenciando el proceso de evaluación en función de que compartan o no indicación con uno o más de sus componentes. En esta línea, se propone el siguiente esquema de evaluación de combinaciones de fármacos a dosis fijas:

1. Combinaciones de fármacos (A + B) con la misma indicación que sus componentes (*ej. combinación de dos antihipertensivos en el control de la HTA o dos antidiabéticos orales en la diabetes tipo 2*).
 - a. Si A ó B son fármacos de primera línea para la indicación propuesta, se evaluará la pertinencia de la combinación (tabla 1), salvo en el caso de que A ó B hayan recibido en los últimos 5 años una calificación de 0 ó 1 por parte del CmENM. En este último caso, la calificación de la combinación que contenga uno de estos fármacos será la misma que la asignada al monofármaco (0 ó 1, según proceda)

En caso de que al menos uno de los medicamentos que forma parte de la nueva asociación, sea comercializado por primera vez, se seguirá el algoritmo recogido en la figura 2 que permitirá asignar la calificación final a la combinación.

La elección del fármaco de referencia (comparador/es) se realizará de acuerdo con el algoritmo que recoge la figura 1.
 - b. Si A y B son fármacos de primera línea o figuran entre los medicamentos recomendados para el tratamiento de la indicación autorizada, se valorará la pertinencia de la combinación en función de los criterios indicados en la tabla 1.

Comparador/es: fármaco/s de primera elección según la evidencia u otra/s asociación/es similar/es para la misma indicación.

- c. Cuando ninguno de los fármacos incluidos en la combinación (ni A ni B) sean considerados de primera línea y no existan evidencias de superioridad de la combinación a dosis fijas frente al fármaco comparador/es para la indicación autorizada, se asignará directamente la calificación “no supone un avance terapéutico”.

2. Combinaciones de fármacos (A + B) con la misma indicación que uno de sus componentes. En estas combinaciones normalmente uno de los fármacos es el que aporta la eficacia (A) y el otro (B) acostumbra a asociarse o bien para mejorar esta eficacia (*ej. amoxicilina / clavulánico*) o bien con el fin de mejorar la seguridad (*ej. ácido nicotínico / laropirant*). En estos casos, la cuestión a la que se debe dar respuesta es:

¿La combinación de fármacos persigue conseguir mayor eficacia por medio de un efecto aditivo o sinérgico, o se realiza para aminorar los efectos secundarios del otro? En función de esta cuestión, se distinguirían dos situaciones diferenciadas:

- a. Cuando el principio activo responsable de la eficacia (A) figura entre los recomendados como tratamiento para la indicación planteada, se considerarán las aportaciones que supondría la adición del otro fármaco (B), en términos de mejora de la eficacia, facilitar el manejo de la enfermedad, características de la situación clínica (crónica / aguda...).

Comparador/es: fármaco/s de primera elección según la evidencia u otra/s asociación/es similar/es para la misma indicación.

- b. Cuando el principio activo responsable de la eficacia (A) no sea considerado como fármaco de primera línea por problemas de seguridad, se considerarán las aportaciones potenciales que supondría la adición del otro fármaco (B) a la combinación, en cuanto a mejora de la seguridad (*ej. ácido nicotínico / laropirant*).

Comparador/es: fármaco/s de primera elección según la evidencia u otra/s asociación/es similar/es para la misma indicación.

3. Combinación de fármacos (A + B) para una nueva indicación (*ej amlodipino / atorvastatina en la nueva indicación autorizada*). Se valorará la pertinencia de la combinación en función de los criterios indicados en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios para la valoración de la **Pertinencia de la combinación** de medicamentos (A + B) (modificada de RADAR)

¿Hay evidencia de que la combinación aporte ventajas frente a la monoterapia? ¿Consigue mayor eficacia por un efecto aditivo o sinérgico, o se aminoran los efectos secundarios del otro fármaco? ¿A y B están considerados como tratamiento de elección en monoterapia? ¿Existen otras opciones?
¿Es necesaria? ¿Hay evidencias de que aumente el control de la enfermedad? ¿Debería utilizarse la combinación desde el inicio de tratamiento?
¿Es bioequivalente a los fármacos por separado? ¿Ambos fármacos son similares farmacocinéticamente? ¿Es posible el ajuste de dosis? ¿El aumento en la dosis de uno de los fármacos implicaría un incremento innecesario del otro fármaco?
¿Puede incrementar los efectos adversos? ¿Es posible identificar qué fármaco produce los EA?
¿Puede inducir o prevenir errores de medicación?

6.7. CALIFICACIÓN

Una vez finalizada la evaluación, el nuevo medicamento será calificado con alguna de las siguientes cinco categorías, cuya definición se proporciona a continuación: “0=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=la novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado”. Se incluye en esta calificación a las combinaciones a dosis fijas que no sean pertinentes (según cuestionario creado para tal fin), “2=la novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes”, “3=la novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento” o “4=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”. En el caso de que el fármaco tenga varias indicaciones aprobadas se le asignará la calificación que corresponda para cada una de las indicaciones, pudiendo ser distinta en cada una de ellas.

Las calificaciones asignadas a los medicamentos que se incluyen en el ámbito de actuación conjunto del CMENM, deberán ser validadas y consensuadas de forma unánime por los comités que lo integran; y con este objetivo se han establecido los procedimientos y foros de consenso suficientes para conseguir alcanzar el pleno acuerdo en los casos en que existan discrepancias en este sentido.

Los comités que integran el CMENM podrán utilizar símbolos identificativos diferentes para referirse a cada una de las cinco categorías establecidas por el CMENM, en todo caso, las denominaciones que las definen se ajustan a las que se proponen en la tabla 2.

Tabla 2. Calificaciones del CMENM.

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

6.8. ELABORACIÓN Y CONTENIDO DE LOS INFORMES

El informe resultante del proceso de evaluación se hará público bajo un formato que incluya como mínimo los siguientes apartados y contenidos:

- nombre comercial y laboratorio fabricante del nuevo medicamento
- fecha de autorización y procedimiento de autorización empleado por las agencias reguladoras
- composición: dosis y principio activo (excipientes de declaración obligatoria)
- comparador/es de referencia
- calificación asignada por el CMENM entre las 5 categorías posibles
- fecha de revisión
- resumen de las principales características farmacológicas del nuevo medicamento (indicaciones aprobadas, mecanismo de acción, posología y forma de administración, farmacocinética, datos de eficacia y de seguridad especificando: reacciones adversas, contraindicaciones y precauciones, interacciones con alimentos y/o medicamentos y utilización en grupos especiales)
- resumen del análisis comparativo efectuado indicando el fármaco de referencia empleado (eficacia, seguridad, pauta y coste comparados)
- bibliografía
- tabla de resumen de la evidencia (anexo 2)
- recomendación explícita respecto del uso del nuevo medicamento, reflejando claramente los motivos que la justifican. Cuando sea posible se hará referencia a la rama del algoritmo empleada en el proceso de evaluación (figura 2).

En el caso de la evaluación de nuevas formas farmacéuticas frente a medicamentos antiguos con la misma vía de administración, el contenido del informe podrá ser más reducido tratando únicamente aquellos aspectos de mayor interés.

El contenido del apartado de “resumen de las principales características farmacológicas” podrá ser más reducido en los informes de evaluación de una nueva indicación de un medicamento ya comercializado, tratando únicamente aquellos aspectos de mayor interés.

Es importante que la recomendación efectuada por el CMENM proporcione también información respecto a la presencia y/o ausencia de los estudios comparativos que, de acuerdo con la evidencia científica, sería necesario disponer para identificar correctamente la ventaja terapéutica del nuevo medicamento/indicación.

Queda a criterio de cada uno de los comités la elaboración o no de una versión resumida obtenida a partir de dicho informe siguiendo su propio formato e idioma.

6.9. REEVALUACIÓN

El CMENM considerará la reevaluación de aquellos medicamentos sobre los que se hayan publicado nuevas evidencias científicas que, a la luz de sus resultados, aconsejen modificar la calificación asignada inicialmente, o de aquéllos cuya reevaluación sea solicitada al mismo de forma expresa. En este caso el CMENM responderá a todas las solicitudes si bien realizará únicamente las reevaluaciones que considere relevantes. No se reevaluarán medicamentos cuya fecha de evaluación sea anterior a 5 años, excepto a propuesta de alguno de los comités que integran el CMENM.

Para llevar a cabo la reevaluación de un medicamento se podrá disponer de un PNT más abreviado y se consultará a la Red Nacional de Farmacovigilancia.

La reevaluación la efectuará el mismo comité que realizó la evaluación inicial.

Se pondrá a disposición de quien lo requiera un formulario de solicitud de reevaluación de medicamentos para facilitar el trámite (Anexo 6).

7/ FUNCIONAMIENTO INTERNO DEL CMENM

7.1. GRUPO DE ENLACE

El CMENM dispone de un grupo de enlace compuesto por representantes de cada uno de los comités que lo integran, con el fin de agilizar la comunicación entre los organismos, para lo que además se dotará de los medios técnicos adecuados que permitan realizar una cuidadosa planificación y seguimiento del trabajo realizado.

El idioma empleado por el CMENM será el castellano.

Los miembros de cada uno de los comités que integran el CMENM, así como sus revisores externos, deberán realizar una declaración de conflicto de intereses de acuerdo con el modelo que se propone en el anexo 7. Esta información será actualizada anualmente y estará disponible a través del canal establecido por cada comité.

7.2. VALIDACIÓN DE EVALUACIONES Y DISCREPANCIAS

En cuanto al flujo de documentación entre los comités integrantes, el material que el comité evaluador debe facilitar a los no evaluadores con cada nuevo medicamento evaluado, deberá ser el siguiente:

- Toda la bibliografía utilizada en la evaluación
- Tabla de evidencia cumplimentada
- Informe de evaluación previamente consensuado por el comité local con la propuesta de calificación
- Comentarios a la evaluación que recoja los problemas detectados, dificultades de calificación, etc.

Los CENMs no evaluadores realizarán un análisis detallado de la documentación remitida por el comité evaluador, y validarán el informe emitido, los comparadores empleados y la calificación propuesta para el nuevo medicamento, realizando las sugerencias que consideren oportunas a los otros comités en un plazo no superior a

30 días. Dicha validación, se realizará en todos los casos siguiendo el formulario correspondiente (anexo 8).

El CENM evaluador recogerá dichas sugerencias y elaborará el informe final comunicando cuáles han sido los cambios aceptados en un plazo máximo de 15 días. El informe final y la calificación definitiva deberán ser consensuados por todos los miembros del CMENM.

En aquellos casos en que exista una discrepancia con el informe o calificación propuesta por el CENM evaluador, el comité discrepante realizará una propuesta detallada que justifique dicho desacuerdo. Esta propuesta se remitirá a los otros CENMs en un plazo máximo de 20 días. Dicha propuesta será valorada por los otros comités en un plazo máximo de 15 días, aceptando o no los cambios sugeridos (todos los CENMs deben posicionarse).

En el caso de no llegar a un acuerdo, se adoptará la calificación aceptada por la mayoría. En caso de empate, decidirá el comité evaluador. Si finalmente alguno de los comités sigue sin estar de acuerdo con la calificación acordada, dicho comité no podrá publicar el informe con una calificación diferente.

7.3. DIFUSIÓN DE LOS INFORMES

La difusión de los informes del CMENM se realizará en el ámbito territorial propio de cada grupo. Cualquier otra difusión requerirá el conocimiento y consentimiento de todos sus miembros.

En el texto del informe de los medicamentos evaluados de acuerdo con el presente PNT, que hayan sido validados y consensuados por todos los grupos que integran el comité mixto, se hará una referencia explícita a su calificación conjunta, incluyendo el siguiente texto: “Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENMs de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra”. De esta forma se podrá diferenciar claramente la actividad realizada por los diversos grupos en su labor conjunta y/o independiente.

7.4. RELACIONES EXTERNAS DEL CMENM

Se canalizarán a través del grupo de enlace del CMENM.

Anexo 1. Tabla de seguimiento de evaluaciones de nuevos medicamentos por el CMENM

Medicamento (señalar nueva indicación /forma farmacéutica / pauta)	Fecha autorización (procedimiento)	Fuente	Fecha comercialización	Comité evaluador (fecha de asigna- ción)	Fecha borrador informe	Fecha prevista de correcciones	Vº Bº de comités (fecha)	Fecha informe definitivo	Calificación	Referencia publicación	Comentarios

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)	Comentarios (Cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos) [Anexo 4]

(adaptado de SIGN 50, Series Divulgativas SEFAP nº8)

Los estudios deben agruparse en la tabla por situación clínica o indicación y, posteriormente ordenarse por fecha de publicación. No se incluirán estudios frente a placebo, la única excepción será para los medicamentos que ocupan un vacío terapéutico, en cuyo caso el comparador sería el placebo y sí se incluirían en la tabla los estudios frente a éste.

Anexo 3. Cuestionario de Jadad

Aspectos de diseño	Sí	No
1.- ¿Se indica si el estudio ha sido aleatorizado?	1	0
2.- ¿Se indica si el estudio ha sido a doble ciego?	1	0
3.- ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento?	1	0
4.- ¿Aleatorización adecuada?	Sumar 1	Restar 1
5.- ¿Enmascaramiento adecuado?	Sumar 1	Restar 1
PUNTUACIÓN FINAL		

Puntuación
0-5
5 máxima calidad

Anexo 4. Cuestionario para la valoración global de la aplicabilidad de los ensayos clínicos

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador?		
¿Considera adecuada la variable de medida?		
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? · Incluir NNT (cuando proceda)		
Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Anexo 5. Tabla de valoración de la seguridad comparada

VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		NUEVO FÁRMACO	COMPARADOR/ES
RAM MÁS RELEVANTES	Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia se analizarán a partir de los criterios especificados en el punto 1 sobre RAM (Fuente: ECA comparativo, EPAR y/o Ficha Técnica)		
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango) (Fuente: ECA comparativo)		
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (Fuente: Ficha Técnica)	Niños (SI/NO)		
	Ancianos (SI/NO)		
	Embarazo (SI/NO)		
	Lactancia (SI/NO)		
	Comorbilidad (Describir)		
INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++) (Fuente: Ficha Técnica)		
EFFECTO DE CLASE	(Si, No) Describir (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)		
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración (Describir) (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)		
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD	(Si, No) Describir (Fuente: EPAR)		

DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	(Si, No) Describir (Fuente: estudios post-comercialización, ECA a largo plazo, estudios de seguimiento de los ECA, EPAR)		
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)		

Anexo 6. Formulario para la propuesta de reevaluación de una novedad terapéutica.

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN

Este formulario trata de ser autoexplicativo. Se ruega que se atengan a las instrucciones que figuran más adelante sobre la cumplimentación del mismo y el tipo de documentación clínica a reseñar y adjuntar.

Una vez cumplimentado, dirigir la propuesta de reevaluación junto a la documentación aportada a la dirección del comité de evaluación correspondiente.

1) IDENTIFICACIÓN DEL ORIGEN DE LA PROPUESTA

Nombre de la persona de contacto:

Institución a la que representa o pertenece:

Dirección:

Teléfono// fax:

E-mail:

2) IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

Medicamento (principio activo):

Identificación del informe técnico en el que se evaluó:

Clasificación asignada:

Nueva clasificación que se solicita:

3) JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

A. - DESACUERDO CON DATOS O AFIRMACIONES DEL TEXTO U OMISIONES EN EL MISMO

Por favor, enumere los aspectos publicados en el texto con los que se encuentra en desacuerdo o aquéllos que considera se han omitido. Para cada punto de desacuerdo, indique cual sería, a su juicio, el dato o afirmación correcta y añada un breve resumen de las razones de su propuesta, justificando bibliográficamente la misma (utilizar la tabla adjunta, añadiendo las filas que considere necesarias).

nº de orden	Dato o afirmación publicada con la que está en desacuerdo (u omisión)	Su propuesta para ese dato o afirmación	Bibliografía que justifica su propuesta.
1			
2			
3			

B.- DOCUMENTACIÓN O BIBLIOGRAFÍA OMITIDA EN LA EVALUACIÓN DEL FÁRMACO O DE PUBLICACIÓN POSTERIOR QUE, A SU JUICIO, PODRÍA MODIFICAR LA CLASIFICACIÓN ASIGNADA AL MISMO.

Por favor, cumplimente la tabla siguiente con los datos de cada una de las referencias bibliográficas aportadas, utilizando tantas páginas como necesite. Envíe una fotocopia legible de cada artículo citado.

Reseñe sólo los trabajos que cumplan las siguientes condiciones:

Para considerar el paso de “No valorable: información insuficiente” a otra categoría

- que sean ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos
- que se hayan realizado en alguna de las indicaciones aprobadas para el fármaco en España
- que se hayan publicado a texto completo

Para considerar el paso de “No supone un avance terapéutico” a otra categoría

Añadir a los criterios anteriores:

- que sean ensayos clínicos que utilicen como comparador a alguno de los fármacos comercializados en España con indicación en la mismas patologías para las que está autorizado el fármaco objeto de la evaluación, a las dosis y pautas habituales

- que se trate de estudios farmacoeconómicos que demuestren un mejor perfil de coste-efectividad del fármaco en cuestión frente a la terapia estándar
- que se trate de estudios que demuestren alguna ventaja del fármaco evaluado frente a la terapia estándar, en lo referente a su pauta o forma de administración

AUTOR, REFERENCIA	TRATAMIENTO		RESULTADOS				
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo / riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas

Anexo 7. Declaración de conflicto de intereses

Un conflicto de interés se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea este un beneficio financiero, de prestigio y promoción personal o profesional.

Los conflictos de interés más fácilmente identificables son los económicos pero puede existir otro tipo de circunstancias como relaciones personales, vinculaciones de familiares directos, implicaciones en proyectos académicos que tienen que ver con el protocolo.

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud (farmacéutica, tecnología sanitaria, etc) se pueden considerar 6 tipos de interacciones financieras:

- Apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.).
- Honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria.
- Financiación de programas educativos o actividades de formación.
- Apoyo y financiación de una investigación.
- Empleo como consultante para una compañía farmacéutica.
- Accionista o intereses económicos en una compañía farmacéutica.

Tras haber leído la política, sobre declaración de conflictos, formulo la siguiente declaración de conflictos de interés en relación a actividades con el tema objeto del protocolo durante los últimos tres años.

A) Formulario de declaración de conflictos de intereses para el equipo elaborador

	Cod:
	Fecha de edición:
	Periodo de vigencia:
	Nº de Hojas: Hoja Nº:

Apellidos y nombre	1	2	3	4	5	6	7	8
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Modo de cumplimentación de la tabla:

Columnas de la 1 a la 7: Marque la casilla de verificación en caso afirmativo.

1. Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)
2. Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)
3. Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)
4. Financiación por participar en una investigación
5. Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías
6. Accionista/intereses comerciales en una compañía (patentes....)
7. Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que pueden ser significativos en relación a la autoría de evaluación
8. Por favor para cada casilla, especificar el tipo de actividad, la institución y la fecha de realización

(Adaptada del British Medical Journal)

B) Formulario de declaración de conflictos de interés para revisores externos

Nombre y apellidos:

Institución en la que trabaja:

Modo de cumplimentación: Marque la casilla de verificación en caso afirmativo.

	SI		En caso afirmativo especificar: tipo de actividad. Institución y fecha de realización
1	<input type="checkbox"/>	Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)	
2	<input type="checkbox"/>	Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)	
3	<input type="checkbox"/>	Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)	
4	<input type="checkbox"/>	Financiación por participar en una investigación	
5	<input type="checkbox"/>	Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías	
6	<input type="checkbox"/>	Accionista/intereses comerciales en una compañía (patentes...)	
7	<input type="checkbox"/>	Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que pueden ser significativos en relación a la evaluación	

(Adaptada del British Medical Journal)

Anexo 8. Formulario de validación

MEDICAMENTO-DCI * (Nombre comercial):

EVALUACIÓN REALIZADA POR COMITÉ DE:

FECHA EVALUACIÓN:

VALIDACIÓN REALIZADA POR COMITÉ DE:

FECHA VALIDACIÓN:

* Si se trata de una nueva indicación/forma farmacéutica/vía de admón., especificarla

A) COMENTARIOS GENERALES

<p>CALIFICACIÓN: en caso de no estar de acuerdo, realizar una propuesta alternativa y JUSTIFICAR -si procede- con apoyo bibliográfico</p>
<p>COMPARADORES: si se consideran inadecuados, realizar una propuesta alternativa y JUSTIFICAR –si procede- con apoyo bibliográfico</p>
<p>OTROS:</p>

B) COMENTARIOS POR APARTADOS

Revisar el texto del informe en cada uno de sus apartados (incluyendo el resumen) y realizar sobre el mismo las modificaciones que se consideren oportunas (destacadas sobre el texto original), proporcionando una redacción alternativa. En cada uno de los apartados, JUSTIFICAR las modificaciones propuestas -si procede- bibliográficamente; aportando en su caso la/s referencia/s bibliográfica/s completa/s.

De forma orientativa: Valorar si se contemplan adecuada y suficientemente los argumentos que sustentan o justifican la propuesta de calificación. ¿Incluiría algún aspecto o característica diferencial del medicamento o información adicional sobre el mismo que considere relevante? ¿suprimiría alguna parte del texto por considerarla irrelevante? ¿cambiaría alguna parte del texto? ¿incluiría o excluiría algún ensayo clínico? ¿incluiría, suprimiría o modificaría alguna referencia bibliográfica?

1. Indicaciones aprobadas/Nombre comercial/Presentaciones/Fecha y procedimiento autorización, etc

Comentarios
Bibliografía

2. Mecanismo de acción

Comentarios
Bibliografía

3. Farmacocinética

Comentarios
Bibliografía

4. Posología y forma de administración

Comentarios
Bibliografía

5. Eficacia

Comentarios
Bibliografía

6. Seguridad

Comentarios
Bibliografía

7. Precauciones/Situaciones especiales/Contraindicaciones

Comentarios

Bibliografía

8. Interacciones

Comentarios

Bibliografía

9. Alternativas terapéuticas

Comentarios

Bibliografía

10. Lugar en Terapéutica/Conclusiones

Comentarios

Bibliografía

11. Coste comparativo

Comentarios

Bibliografía

12. Bibliografía

Comentarios (referencia)

13. Resumen

Comentarios

Bibliografía

14. Análisis comparativo

Comentarios

Bibliografía

C) COMENTARIOS TABLAS ENSAYOS CLÍNICOS

Revisar la tabla de ensayos clínicos y realizar sobre el texto de la misma las correcciones que se consideren convenientes, destacadas sobre el texto original. Suprimir o añadir los ensayos clínicos que se estime oportuno. Cuando se considere necesario, JUSTIFICAR las modificaciones propuestas.

1. Ensayo (Referencia)

Comentarios

2. Ensayo (Referencia)

Comentarios

3. Ensayo (Referencia)

Comentarios

4. Ensayo (Referencia)

Comentarios