



MANUAL METODOLÓGICO

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Manual metodológico para la definición de la categoría
de valor terapéutico en el marco del artículo 72 de la
Ley 1753/2015



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Alzate Ángel, Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Barragán, Luz Mery. Abogado. Magíster en Comercio Internacional, Magíster en Protección de Datos Personales, Especialista en Derecho Administrativo, Especialista en Derecho Comercial. Subdirectora de Operaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cabrera, Katherin. Fisioterapeuta, Magíster en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cortés, Ani Juliet. Bacterióloga. Magíster en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Espinosa Acuña, Oscar Andrés. Economista, Magíster en Estadística y MBA. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Martínez, Kelly Natalia. Abogado, Especialista en Derecho Administrativo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

May Segovia, Luciano. Ingeniero de sistemas, Especialista en Gerencia de Proyectos en Ingeniería, Magíster en Seguridad de la Información. Coordinación de Tecnologías e Infraestructura. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mesa Melgarejo, Lorena del Pilar. Enfermera, Magíster en Salud Pública, Magíster en Economía de la Salud, Ph.D. en Salud Pública. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Orozco, Luis Esteban. Economista, Magíster en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Robayo, Adriana María. Médica y cirujana, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Nefrología, Especialista en Epidemiología, Especialista en Gerencia de la Salud Pública y Ocupacional. Directora Ejecutiva. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Romano, Giancarlo. Economista, Magíster en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Salamanca Rincón, Javier. Coordinación de Calidad y Gestión del Riesgo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sierra Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo, Magíster en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas, Esteban. Médico, Magíster en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vargas González, Juan Camilo. Médico y cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Subespecialista en Enfermedad Vasculat Cerebral, Magíster en Epidemiología Clínica, Ph.D. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Zárate-Ardila, Carol Jiseth. Médica, Especialista en Epidemiología Clínica, Magíster en Salud Pública. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Revisores

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga, Especialista en Bioquímica Clínica, Magíster en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisores pares Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud – MinSalud

Avellaneda Lozada, Paola. Economista y Especialista en Economía y Gestión de la Salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Chamorro Velásquez, Cindy Lorena. Economista. MSc en Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Góngora, David. Químico Farmacéutico. MSc Health Economics, policy & Law. Magíster en Administración en Salud. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud - Ministerio de Salud y Protección Social.

Márquez, Sergio Ramón. Economista. MSc en Economía de la Políticas Públicas. Especialista en Administración de Salud Pública. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Pinto Álvarez, Mariana. Médica y cirujana. MSc. Magister en Salud Pública. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud - Ministerio de Salud y Protección Social.

Torres Camargo, Diana Alejandra. Abogada. Especialista en Derecho administrativo. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Vargas Peláez, Claudia Marcela PhD. Química Farmacéutica, Doctora en Farmacia. Directora de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Corrección de estilo y gramática

Cruz Virgüez, Lina Patricia. Licenciada en Filología e Idiomas. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 1003 de 2021.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este documento metodológico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este documento, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Manual metodológico para la definición de la categoría de valor terapéutico en el marco del artículo 72 de la Ley 1753/2015. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS); 2023.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS y Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, 2023.

Tabla de contenido

Listado de abreviaturas y siglas	8	
Glosario	9	
1	Acerca de este manual	12
2	Metodología para determinar la categoría de valor	14
2.1	Orden y tipos de desenlaces a evaluar	14
2.2	Tipo de evidencia considerada aceptable para el análisis	16
2.3	Comparador terapéutico	17
2.4	Certeza de la evidencia	19
2.5	Calificación de la magnitud del efecto	20
2.5.1.1	Desenlaces binarios	21
2.5.1.2	Desenlaces continuos	22
2.5.1.3	Desenlaces ordinales	23
2.6	Algoritmo de decisión para asignación de las categorías de valor	23
3	Metodología para desarrollar los diálogos tempranos	25
4	Referencias	30
5	Anexos	33
1.	Anexo 1. Formulario de solicitud de diálogos tempranos	33

Lista de tablas

Tabla 1. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces binarios	22
Tabla 2. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces continuos	22
Tabla 3. Determinación de las categorías de valor terapéutico adicional en cumplimiento de lo dispuesto por el decreto 433 de 2018	23

Lista de figuras

Figura 1. Diálogos tempranos en Colombia	29
--	----

Listado de abreviaturas y siglas

AIP	Análisis de Impacto Presupuestal
CNPMDM	Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos
DME	Diferencia de Medias Estandarizadas
DT	Diálogos Tempranos
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados
EE	Evaluación Económica
ETES	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FF/VA	Forma Farmacéutica y Vía de Administración
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IQWiG	Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
MINSALUD	Ministerio de Salud y Protección Social
OR	<i>Odds ratio</i>
PPP	Precios Promedios Ponderados
RR	Riesgo Relativo
UMC	Unidad Mínima de Concentración

Glosario

Aproximación GRADE: es un sistema para calificar la calidad del cuerpo de la evidencia en revisiones sistemáticas y otras síntesis de evidencia, como evaluaciones de tecnologías en salud y en guías, y formular recomendaciones en salud. La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones. Se puede utilizar para desarrollar guías de práctica clínica (GPC) y otras recomendaciones del área de la salud (p.ej. salud pública, sistemas y políticas públicas y decisiones de cobertura en salud) (1).

Asignación aleatoria: se refiere a un proceso predefinido (p. ej., aleatorización) especificado en un protocolo aprobado que estipula la asignación de sujetos de investigación (individualmente o en grupos) a uno o más brazos (p. ej., intervención, placebo u otro control) de un ensayo clínico (2).

Calidad de la evidencia/certeza en la evidencia: en el contexto de una revisión sistemática, las calificaciones de la calidad de la evidencia reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones del efecto son correctas y, en el caso de las recomendaciones, las calificaciones de calidad reflejan el grado de nuestra confianza en que las estimaciones de un efecto son adecuadas para respaldar una decisión o recomendación en particular (3).

Comparador terapéutico: “(...) mejor opción terapéutica, usada de manera rutinaria en nuestro país, a la luz de la mejor evidencia científica disponible y a criterio de los clínicos prescriptores, de conformidad con los manuales metodológicos establecidos por el Instituto de Evaluación Tecnológica de Salud (IETS). En el caso de medicamentos, es aquel que cuenta con registro sanitario expedido por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), y que ha demostrado el mejor comportamiento en seguridad y eficacia o efectividad en una indicación específica” (4).

Desenlace crítico: “(...) son los resultados clínicos críticos para el cuidado de la salud de los individuos y que permiten tomar decisiones frente a una opción terapéutica específica. Los desenlaces críticos para realizar la evaluación objeto del presente título serán definidos por el IETS y serán el punto de partida para desarrollar todas las etapas de la evaluación” (4).

Efectos dramáticos: efectos del tratamiento en los que los sesgos -como una posible explicación- pueden ser descartados sin experimentos clínicos aleatorizados; pueden definirse por el tamaño del tratamiento (señal) relativo al pronóstico esperado (ruido): si la razón señal/ruido es grande (por encima de 10) los efectos reales del tratamiento son probables (5). En la aproximación GRADE se considera que existe un efecto grande si el riesgo relativo es mayor a 2 o menor a 0,5; y un efecto muy grande si el riesgo relativo es mayor a 5 o menor a 0,2; otros autores sugieren que el efecto es muy grande si el riesgo relativo es 10 o mayor (6).

Ensayo clínico aleatorio: “(...) un estudio de investigación en el que uno o más sujetos humanos se asignan prospectivamente a una o más intervenciones (que pueden incluir un placebo u otro control) para evaluar los efectos de esas intervenciones en los resultados biomédicos o conductuales relacionados con la salud” (2).

Escaneo de horizonte: “(...) actividad de verificación sistemática para identificar oportunidades, problemas o amenazas relacionadas con tecnologías en salud no comercializadas, con el fin de poder obtener información que sirva para la toma de decisiones en sus usos futuros” (4).

Heterogeneidad clínica: hace referencia a la situación en la cual la asociación de intervención y desenlace es diferente de acuerdo al nivel un factor específico definible adicional, lo que también se puede interpretar como un modificador del efecto (7).

Intervención: se define como una manipulación del sujeto o del entorno del sujeto con el propósito de modificar uno o más procesos biomédicos o conductuales relacionados con la salud o criterios de valoración. Los ejemplos incluyen: fármacos/moléculas pequeñas/compuestos; biológicos; dispositivos; procedimientos (por ejemplo, técnicas quirúrgicas); sistemas de entrega (por ejemplo, telemedicina, entrevistas cara a cara); estrategias para cambiar el comportamiento relacionado con la salud (p. ej., dieta, terapia cognitiva, ejercicio, desarrollo de nuevos hábitos); estrategias de tratamiento; estrategias de prevención; y, estrategias diagnósticas (2). Para el proceso de definición de valor terapéutico adicional, en el presente manual, la intervención se refiere a los medicamentos o moléculas que se están evaluando.

Lineamiento: “(...) herramienta para consolidar y difundir las acciones (indicaciones específicas) a implementar frente a una situación de salud específica, teniendo como fundamento las mejores recomendaciones, orientaciones de manejo y puntos de buena

práctica disponibles en guías de práctica clínica, protocolos, vías/rutas clínicas y demás documentos técnicos relacionados” (8).

Medicamento nuevo: “preparado farmacéutico que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo no incluido en normas farmacológicas” (4).

Posicionamiento terapéutico: “análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible” (9).

Valor terapéutico adicional: es la evaluación del progreso terapéutico o diagnóstico de un producto medicinal, en términos de eficacia o seguridad comparado con alternativas existentes (10).

1 Acerca de este manual

De acuerdo con el artículo 72 de la Ley 1753 de 2015 (11), la evaluación que el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) realice a los medicamentos definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), será requisito para la determinación del precio fijado por la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos-CNPMDM." El Decreto 433 de 2018 reglamentó parcialmente el artículo 72 al establecer los criterios para la evaluación que debe realizar el IETS, indicando en el artículo 2.8.12.7, que esta comprende la clasificación de valor terapéutico de los medicamentos nuevos y su evaluación económica (EE) y análisis de impacto presupuestal (AIP), y que la clasificación se realizará de acuerdo con los manuales que para el efecto defina el IETS (4). Además, en el artículo 2.8.12.8 de este decreto, se establece que el IETS clasificará los medicamentos nuevos a partir del nivel de seguridad y eficacia o efectividad comparativa, y dará cuenta del nivel de incertidumbre de dicha evaluación teniendo en cuenta, como mínimo, la calidad de la evidencia y la magnitud de los desenlaces evaluados. Las categorías de valor establecidas en este decreto (4) son las siguientes:

- *Categoría 1. Significativamente más eficaz o efectivo y mayor o similar seguridad que el comparador terapéutico elegido, en los desenlaces clínicos críticos.*
- *Categoría 2. Más eficaz o efectivo y mayor o similar seguridad que el comparador terapéutico elegido en los desenlaces clínicos críticos.*
- *Categoría 3. Relación entre seguridad, eficacia o efectividad favorable respecto del comparador terapéutico elegido en desenlaces clínicos y que no pueda ser clasificado en categoría 1 o 2.*
- *Categoría 4. Similar seguridad y eficacia o efectividad que el comparador terapéutico elegido en desenlaces clínicos.*
- *Categoría 5. Relación entre seguridad, eficacia o efectividad desfavorable respecto al comparador terapéutico en desenlaces clínicos.*
- *Categoría 6. Medicamento no clasificable.*

El Decreto 710 de 2018 (12) reglamentó parcialmente el artículo 72, "(...) en cuanto a establecer los criterios de evaluación que realice el IETS con el fin de determinar el valor terapéutico de los nuevos medicamentos que servirá de insumo para la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM) para lo de su

competencia". En ambos decretos se establece que se podrán realizar diálogos tempranos (DT) a partir del escaneo de horizonte o de la solicitud del interesado, con el propósito de intercambiar información y discutir el alcance de la evaluación. También se establece que el decreto será aplicable tres meses después de la expedición del manual metodológico del IETS para la evaluación de valor terapéutico, el manual metodológico del IETS para la evaluación de efectividad y seguridad y la circular con la metodología para el control directo de los precios de los medicamentos.

El presente manual responde entonces a la necesidad de presentar la metodología que se debe seguir para lograr la clasificación o categorización de valor adicional de los medicamentos nuevos, o su reevaluación, acorde con los decretos reglamentarios mencionados.

2 Metodología para determinar la categoría de valor

El objetivo de la presente metodología es establecer el procedimiento para determinar el valor terapéutico adicional de los medicamentos de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 72 de la Ley 1753 de 2015 y sus decretos reglamentarios 433 y 710 de 2018.

Para efectos de la presente metodología se define el valor terapéutico adicional de un nuevo medicamento como aquel beneficio clínico adicional que este proporciona en términos de seguridad y efectividad, comparado con la mejor (o una de las mejores) alternativas disponibles en Colombia. La clasificación se realizará de acuerdo con la certeza de la evidencia determinada mediante la aplicación de la propuesta metodológica de la *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (3,13), según lo establecido en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” (14), y de acuerdo con la magnitud de los efectos en los desenlaces de seguridad y efectividad.

2.1 Orden y tipos de desenlaces a evaluar

La selección y gradación de desenlaces debe realizarse de acuerdo con las indicaciones del Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud vigente del IETS (14).

El orden para escoger un desenlace de eficacia o efectividad para la evaluación de valor terapéutico adicional depende de la historia natural de la enfermedad y la dimensión que se quiera abordar de la misma (15). Se aceptarán desenlaces que hayan sido evaluados como el desenlace principal en al menos una investigación que soporta la solicitud del proponente. Se seleccionarán los desenlaces calificados como críticos y los calificados como importantes (de acuerdo con la metodología GRADE (16)), los cuales corresponden a los “desenlaces clínicos críticos” y a los “desenlaces clínicos” según el Decreto 433 de 2018 (4) respectivamente; por lo tanto, si la evaluación se basa en “desenlaces clínicos” (o importantes), la clasificación del valor terapéutico adicional del medicamento estará entre las categorías tres a cinco.

En el caso de una enfermedad con mortalidad importante, se deberán evaluar desenlaces que estén relacionados con la mortalidad y el aumento del riesgo de esta, como la muerte por cualquier causa o la probabilidad de progresión de la condición hacia este desenlace.

En las condiciones que afectan principalmente la percepción de bienestar del paciente, la calidad de vida o el manejo de síntomas pueden ser aceptados como la primera opción de desenlaces de efectividad o eficacia, pero estos desenlaces solo podrán ser considerados como desenlaces importantes, en cuyo caso la clasificación del valor terapéutico adicional del medicamento estará entre las categorías tres a cinco.

En el caso de los desenlaces de seguridad, se evaluarán todos aquellos eventos adversos severos o graves. Según la condición de salud, se podrán evaluar desenlaces adicionales de seguridad, aunque no sean considerados como severos o graves. Para el caso de evaluación de seguridad también se deberá realizar una búsqueda adicional de estudios fase 4, los cuales son un diseño para evaluar específicamente seguridad(14), y las alertas sanitarias publicadas por las agencias de acuerdo a lo dispuesto en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” vigente del IETS (14).

Si los desenlaces pueden ser medidos y son reconocidos como medibles de manera directa (por ejemplo: mortalidad, tiempo libre de progresión, conteo de CD4, etc.), se analizarán de forma directa. Los desenlaces relacionados con constructos tales como la calidad de vida, el deterioro cognitivo, la severidad de la depresión, etc., solo se aceptarán si su medición fue realizada con instrumentos clinimétricos debidamente adaptados y validados para la utilización en ensayos clínicos; se debe aportar al menos el estudio inicial de validación del instrumento original que se usó para medir el desenlace, de tal manera que se pueda verificar la validación de dicho instrumento. Si existen dudas acerca del instrumento de medición, se recomienda la realización de diálogos tempranos (sección 2 del presente manual).

Los desenlaces compuestos serán aceptables siempre y cuando todos los componentes del desenlace tengan relevancia como desenlaces individuales en la historia natural de la enfermedad. Los desenlaces compuestos podrán calificarse como desenlaces clínicos críticos solo si todos los desenlaces que lo componen son desenlaces clínicos críticos. En caso contrario, el desenlace será calificado en la categoría importante y, por lo tanto, la clasificación final de valor terapéutico adicional corresponderá máximo a la categoría tres.

El balance de desenlaces de eficacia o efectividad y seguridad se realizará de acuerdo con lo dispuesto en la tabla 3. Si se encuentra, por medio del escaneo de horizonte o los diálogos tempranos, la potencial relevancia de realizar análisis por subgrupos y análisis de sensibilidad, se llevarán a cabo de acuerdo con la independencia técnica del IETS. En este

caso tales análisis solo se podrán realizar para “desenlaces clínicos críticos” o con heterogeneidad clínica importante (7).

Los desenlaces subrogados serán clasificados como “importantes” y solo podrán ser tenidos en cuenta si no existe un “desenlace clínico crítico” apropiado para la evaluación, en cuyo caso debe demostrarse que los desenlaces subrogados fueron validados adecuadamente y de manera previa. En caso contrario, la clasificación de valor terapéutico adicional, a partir de desenlaces subrogados, corresponderá a la categoría seis.

Para determinar la magnitud del efecto o significancia clínica de los resultados se deberán utilizar umbrales de valor terapéutico de acuerdo con el capítulo 4, numeral 9 del “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” vigente del IETS (14). En este caso, el proceso también deberá cumplir lo dispuesto por el “Manual de Participación y Deliberación” vigente del IETS (17).

2.2 Tipo de evidencia considerada aceptable para el análisis

La realización de los análisis considerará la evidencia derivada de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) en primera instancia. En el caso de la existencia de más de un ECA, se realizará un metanálisis mediante técnica de efectos aleatorios que incluya cada uno de los desenlaces relevantes tanto de efectividad como de seguridad. Si los ECA se realizaron usando un comparador que no sea uno de los considerados como la mejor alternativa disponible en Colombia, se deberán realizar comparaciones indirectas, idealmente usando metanálisis en red. Para el caso de la evaluación de seguridad también se tomarán en cuenta los estudios fase 4 (18) y las alertas sanitarias publicadas por las agencias sanitarias a nivel mundial. Todos estos análisis se harán de acuerdo con lo dispuesto por los manuales vigentes del IETS (14,17,19,20).

No se aceptará evidencia procedente de estudios diferentes a ECA, excepto en los siguientes casos, en los que debe justificarse muy bien el uso de la misma:

- Enfermedades ultra - raras (con una prevalencia menor a 1 por 100 000), en cuyo caso es logísticamente muy difícil lograr el reclutamiento de un número suficiente de participantes para ECA clásicos. Sin embargo, solo se aceptará evidencia que incluya la comparación con una fuente de control apropiada. Esta fuente de control en enfermedades sin tratamientos previos, puede ser una comparación con una

cohorte histórica que represente la historia natural de la enfermedad. En el caso de enfermedades con tratamientos previos, el contraste debe hacerse necesariamente con el tratamiento que se considere apropiado en la literatura al momento de la evaluación para la categorización.

- Enfermedades que por su naturaleza no sería ética la realización de un ECA con un grupo control sin intervención o en las que su alta letalidad tiene un efecto dramático evidenciable en estudios diferentes a ECA. En estos casos solo se aceptará la evidencia presentada para el análisis si ha sido analizada mediante una técnica causal adecuada para el caso. Cuando se trate de efectos dramáticos necesariamente el nivel de significancia estadística deberá ser inferior a 0,01 y mostrar una disminución del desenlace negativo en al menos 10 veces en su magnitud según las unidades de la métrica en que se mida el desenlace (5).
- Intervenciones que en fases clínicas de desarrollo II mostraron una magnitud del beneficio importante, y como tal se consideró la desaparición del “equipoise clínico” y, por lo tanto, no es viable la realización de ECA en fase III. En estos casos es posible una disminución de la certeza de la evidencia de acuerdo con lo dispuesto en el instrumento GRADE (21).
- Si el proponente considera que para el análisis particular que está presentando se deben considerar tipos de evidencia diferentes a los propuestos en el presente manual, se sugiere acudir al mecanismo de diálogos tempranos para analizar la solicitud y evaluar la pertinencia de usos de evidencia diferentes a las descritas.

2.3 Comparador terapéutico

El Decreto 433 de 2018 define el comparador terapéutico como la mejor opción terapéutica, usada rutinariamente en nuestro país, a la luz de la mejor evidencia científica disponible y el criterio clínico de los prescriptores¹. Esta opción terapéutica de comparación deberá ser la establecida en las Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia, lineamientos o posicionamientos terapéuticos, en sus versiones actualizadas, dispuestos por el Ministerio de Salud y Protección Social.

Por otra parte, los métodos necesarios para realizar los análisis de comparación terapéutica están descritos en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de

¹ Para realizar el procedimiento propuesto en el presente manual se deberá establecer un comparador terapéutico que servirá para hacer el contraste causal del análisis de la molécula a evaluar.

efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (14). Para efectos del presente manual se ofrecen las siguientes directrices para la selección del comparador terapéutico.

- En caso de la existencia de varios comparadores terapéuticos disponibles en el mercado colombiano se deberá evaluar la existencia de evidencia de superioridad de seguridad o efectividad entre ellos. Si algún comparador ha demostrado ser superior a las demás alternativas en efectividad o seguridad este deberá ser el escogido. Sin embargo, si existen varias alternativas de comparadores terapéuticos sin evidencia de superioridad en seguridad o efectividad entre ellos, cualquiera de estas alternativas podrá ser escogida; se sugiere al proponente acudir al procedimiento de diálogos tempranos en los cuales se revisará cuál es la alternativa más económica para proponerla como comparador. Si la información presentada para la evaluación fue obtenida comparando con una alternativa que no sea una de las superiores en efectividad o seguridad, se deberá realizar comparaciones indirectas mediante técnicas apropiadas de metanálisis en red para obtener la evidencia que permita comparar con uno de los comparadores terapéuticos considerados superiores y disponibles en Colombia.
- Se prefiere la comparación con la alternativa terapéutica que tenga una mayor cantidad de evidencia. Sin embargo, en el caso que se hayan realizado estudios de la molécula en evaluación usando un comparador terapéutico con menor evidencia, y que este comparador no sea inferior al comparador con mayor evidencia, se realizará la comparación contra el comparador usado en los estudios aportados.
- Si existe evidencia directa e indirecta que compare la molécula propuesta y el comparador terapéutico determinado, se procederá a realizar la interpretación de la evidencia directa e indirecta, usando el componente de red solamente si la proporción de esta evidencia es de al menos un 15 % en cada uno de los componentes, según lo dispuesto por la propuesta de la interpretación de GRADE para metanálisis en red (22). En caso de que la proporción de evidencia no llegue a este nivel, se considerará interpretar únicamente la evidencia directa o indirecta según corresponda.
- Si no hay disponible en Colombia una opción terapéutica aprobada por el INVIMA para su comercialización bajo la indicación específica solicitada en la evaluación, se considerará la terapia médica usual una opción válida de comparador terapéutico.

En el mismo sentido, en aquellos casos en que exista una opción terapéutica con registro INVIMA para la condición, pero en la cual no exista un soporte de evidencia con una certeza suficiente (GRADE bajo o muy bajo) para justificar su uso, también podrá considerarse la terapia médica de soporte como un comparador adecuado. Se deberá aportar la información concerniente a la baja certeza de la evidencia y la intención de realizar la comparación contra terapia médica de soporte de tal manera que el IETS tenga los elementos para evaluar esta alternativa. En este caso particular se sugiere al interesado exponer la situación en diálogos tempranos.

- En el caso de desenlaces con evidencia que por práctica y acuerdos internacionales se miden para comparaciones únicamente con placebo (ej.: dolor), se deberá realizar el análisis usando únicamente la evidencia indirecta, evaluando la transitividad a través del placebo (23) hacia un comparador terapéutico disponible en Colombia.

En el procedimiento de diálogos tempranos se podrá incluir la conversación alrededor del comparador terapéutico que se propone usar en la evaluación de categorización de valor terapéutico adicional. En todo caso, el IETS determinará cuál es el comparador escogido para la comparación entre los autorizados por el INVIMA para su comercialización en la indicación solicitada en la evaluación, en Colombia. Para este punto se seguirá lo dispuesto en los manuales vigentes del IETS (14,17).

2.4 Certeza de la evidencia

La evaluación de la certeza de la evidencia se realizará bajo la metodología GRADE, de acuerdo con lo dispuesto en el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (11). El análisis de la certeza de la evidencia tendrá en cuenta la evidencia proporcionada en el expediente por el solicitante, así como la recuperada por medio de una búsqueda y evaluación de la literatura. Para la evaluación de efectividad o eficacia se tendrán en cuenta únicamente los ECA y, en su defecto, los resultados de los diseños metodológicos dispuestas anteriormente como excepción en el numeral 2.2 del presente manual. Para la evaluación de seguridad se tendrá en cuenta adicionalmente los estudios fase 4 y las alertas sanitarias. En los casos en que sea necesaria la construcción de evidencia indirecta y el uso de metanálisis en red, se realizará la calificación de GRADE de acuerdo con la propuesta de Yepes (24).

Por último, se realizará una búsqueda rápida de la literatura (25) para determinar la extensión de la evidencia publicada y no publicada y cuál de ella se usará junto con la evidencia aportada por el solicitante en el expediente. En caso de encontrarse múltiples fuentes de evidencia que cumplan con los requisitos especificados, se realizará un metanálisis mediante la técnica de efectos aleatorios para sintetizarla. Si se encuentra un metanálisis publicado que incluya toda la evidencia detectada, este podrá usarse como fuente de información en el análisis.

En la decisión final de la categoría de valor terapéutico adicional, la certeza de la evidencia será la obtenida en la evaluación de efectividad. En el caso de la evaluación de seguridad los eventos pueden ser de baja frecuencia, por lo cual su certeza de la evidencia puede ser baja o muy baja. Debido a esta situación no se usará la certeza de la evidencia de seguridad en la clasificación de la categoría de valor terapéutico adicional.

2.5 Calificación de la magnitud del efecto

Para cada uno de los desenlaces de efectividad o eficacia y seguridad seleccionados se realizará un análisis individual de la magnitud del efecto obtenido. En cada caso se asignará una clasificación para cada desenlace y, finalmente, se realizará una evaluación de la categoría de valor terapéutico adicional tomando en cuenta la magnitud de la seguridad y efectividad del medicamento y la certeza en la evidencia que los respalda.

La magnitud del efecto se definirá de acuerdo con umbrales de significancia clínica. Como a la fecha de publicación de este manual no se dispone de los mismos para el país, se utilizará una clasificación a partir de los presentados en el manual de métodos del Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (26); estos serán actualizados conforme se disponga de estos umbrales en el país.

De acuerdo con el umbral clínico, cada uno de los desenlaces de efectividad se clasificará en una de las siguientes categorías: mayor, considerable, menor o no diferencia. Para ser incluido en una de las categorías, el intervalo de confianza de la medida de asociación del desenlace en evaluación debe estar completamente dentro de los umbrales establecidos para la categoría. Estos umbrales se presentan en las subsecciones siguientes.

En el caso en que el proponente considere que los umbrales aquí establecidos no aplican al caso particular de su solicitud, este podrá solicitar al IETS el cálculo de los umbrales

específicos para el caso particular² de acuerdo con los manuales vigentes del IETS (14,17). Se sugiere acudir al mecanismo de diálogos tempranos en esta situación.

Se determinará la categoría de acuerdo con el tipo de desenlace como se presenta a continuación. Debe tenerse en cuenta que los umbrales mencionados serán actualizados una vez se cuente con umbrales de valor terapéutico adicional específicos para Colombia.

2.5.1.1 Desenlaces binarios

Cuando se trate de desenlaces binarios o dicotómicos se debe reportar el riesgo relativo (RR), ubicando en el numerador a la intervención y en el denominador el control, de tal manera que si existe un efecto de la intervención se evidencie como un RR menor a 1. Los intervalos de confianza del análisis se estimarán al 95 %. En el caso de un desenlace de tiempo al evento se seguirá la misma tabla para clasificación y la medida de efecto será un *hazard ratio* (HR). Si es necesario realizar un metanálisis se debe priorizar la obtención de un HR y si no se puede hacer se deberá al menos obtener un resultado con un RR a un tiempo adecuado para la condición y el desenlace. No es una clasificación esperada un *Odds Ratio* (OR) en desenlaces dicotómicos; en caso de tenerse resultado de OR deberá proporcionarse la información para calcular de manera adecuada el RR y, si es necesario en análisis multivariados, se deberán emplear las técnicas estadísticas adecuadas para obtener el equivalente al RR (por ejemplo, regresión de Poisson con uso de errores estándares robustos mediante sándwich o modelos lineales generalizados con función de enlace log y familia Poisson).

En el caso de que el desenlace haga referencia a eventos positivos (el beneficio en salud se encuentra con un RR mayor a 1) para poder determinar la categoría del desenlace se procederá a la siguiente transformación:

$$\frac{1}{RR} \left(IC_{95\%}: \frac{1}{RR_{\text{limite superior del IC95\%}}} \text{ a } \frac{1}{RR_{\text{limite inferior IC95\%}}} \right)$$

De esta manera, el desenlace se expresa en una métrica que permite clasificarlo de acuerdo con la tabla 1.

La clasificación de beneficio clínico adicional de acuerdo con el resultado en el desenlace binario se presenta en la Tabla 1.

² Este procedimiento deberá ser financiado por el proponente.

Tabla 1. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces binarios

Magnitud	Tipo de desenlace		
	Mortalidad	Crítico o efectos adversos serios	Importante o efectos adversos no serios evaluados
Mayor	0,85	0,75 y riesgo \geq 5% ¹	No aplica
Considerable	0,95	0,90	No aplica
Menor	1,00	1,0	0,90
Sin diferencia	Sin diferencia estadística		Menor a 0,90

¹ Si el riesgo no es al menos de un 5 % no podrá asignarse esta categoría.

Fuente: modificado a partir de (26).

2.5.1.2 Desenlaces continuos

En el caso de desenlaces continuos el análisis se hará en base a la diferencia de medias estandarizadas (DME). Se realizará usando la *d* de Cohen o la *g* de Hedges. Los umbrales se establecerán de manera similar a lo dispuesto con los desenlaces binarios. El umbral de resultado irrelevante se establece en DME = 0,2 y, de manera análoga, el intervalo de confianza 95 % debe ser completamente mayor al valor del umbral para poder ser clasificado en la categoría. En el caso de desenlaces continuos en el cual el beneficio esta dado por disminución del valor en la DME se multiplicará por -1 la DME y los valores límites de los intervalos de confianza 95 %.

La clasificación de beneficio clínico adicional de acuerdo con el resultado en el desenlace continuo se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces continuos

Magnitud	Tipo de desenlace	
	Crítico o efectos adversos serios	Importante o efectos adversos no serios
Mayor	0,5	No aplica
Considerable	0,3	No aplica
Menor	0,2	0,2
Sin diferencia	Menor a 0,2	

Fuente: modificado a partir de (26).

2.5.1.3 Desenlaces ordinales

El caso de desenlaces ordinales es el único en el que se podrá usar el OR derivado de un análisis multinomial logístico. Para la calificación de la magnitud del efecto del OR de un desenlace ordinal se usará los valores establecidos en la Tabla 1. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces binarios.

2.6 Algoritmo de decisión para asignación de las categorías de valor

Ahora bien, una vez definida la magnitud del resultado tanto en efectividad como en seguridad, se analizarán estos resultados teniendo en cuenta la certeza en la evidencia, lo que dará lugar a la clasificación en una de las seis categorías definidas en el Decreto 433 de 2018, como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de las categorías de valor terapéutico adicional en cumplimiento de lo dispuesto por el decreto 433 de 2018

Categoría	Efectividad	Seguridad	Certeza evidencia [¥]
1	Mayor	Mayor o sin diferencia	Alta
2	Considerable	Mayor o sin diferencia	Alta o moderada
	Mayor	Mayor o sin diferencia	Moderada
3	Menor	Mayor o sin diferencia	Alta o moderada
	Sin diferencia	Mayor o considerable	Alta o moderada
	No inferioridad*	Mayor o considerable	Alta o moderada
4	Sin diferencia	Sin diferencia	Alta o moderada
	No inferioridad*	Sin diferencia	Alta o moderada
	Mayor o Considerable	Incremento de riesgo menor	Alta o moderada
5	Cualquiera	Incremento de riesgo mayor o considerable	Alta o moderada
	Menor	Incremento de riesgo menor	
	Comparador con superioridad menor, considerable o mayor	Cualquiera	
6	No determinable	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquiera	No determinable	
	Cualquiera	Cualquiera	Baja o muy baja

¥ La calificación de la certeza de la evidencia corresponde a la dimensión de efectividad. Para el caso de la dimensión de seguridad se reportará la certeza de la evidencia, pero no se evaluará en la obtención de la categoría de valor.

Categoría	Efectividad	Seguridad	Certeza evidencia [¥]
-----------	-------------	-----------	--------------------------------

* ECA diseñado como estudio de no inferioridad.

Fuente: elaboración propia.

Para establecer la categoría de valor terapéutico adicional de una intervención se contemplará la siguiente regla de decisión: en relación con la efectividad se tendrá en cuenta el desenlace seleccionado de acuerdo con lo dispuesto en este manual y en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” (14). En cuanto a seguridad se considerará el desenlace que puntúe más alto en la categorización de magnitud del efecto del riesgo siempre y cuando sea considerado como serio o severo (27) y se evaluará la certeza de la evidencia usando la misma metodología dispuesta en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (14), pero solo se usará la certeza de la evidencia de efectividad o eficacia comparativa para establecer la categoría de valor terapéutico adicional.

La categoría seis se reserva para el análisis de casos en los que no es posible ubicar al menos uno de los “desenlaces clínicos críticos” o “desenlaces clínicos” (importantes) en una de las categorías de efectividad o en los que no es factible determinar la categoría de los desenlaces de seguridad por la misma razón. En el caso de desenlaces que no logren incluirse en alguna de estas categorías, la clasificación de valor terapéutico adicional será la categoría seis.

En la misma medida si la certeza de la evidencia de efectividad o eficacia es baja o muy baja en la evaluación GRADE, la tecnología se clasificará en la categoría seis. Si el proponente no entrega información completa para la clasificación de valor terapéutico adicional, o no acepta realizar la clasificación terapéutica adicional bajo los procedimientos descritos en el presente manual también se asignará categoría seis.

Una tecnología clasificada en la categoría seis tiene un estatus inferior a una clasificada en la categoría cinco. En la categoría cinco es posible determinar que el balance riesgo-beneficio es inferior al del comparador, pero hay una certeza razonable alrededor de la evidencia subyacente a dicho balance. En contraste, en la categoría seis no es posible llegar a esta conclusión y, por lo tanto, existe un nivel mayor de incertidumbre y riesgo, de tal manera que la categoría está ordinalmente en un nivel inferior a la categoría cinco. Se sugiere al interesado evaluar los criterios de certeza de la evidencia dispuestos en la metodología GRADE previo a la presentación.

La determinación de la categoría de valor terapéutico adicional se hace de acuerdo con los insumos técnicos antes descritos.

Si la tecnología para la cual el proponente solicita al INVIMA la expedición de un registro de comercialización para múltiples indicaciones en diferentes patologías, la evaluación de la categoría de valor terapéutico adicional, la evaluación económica y el análisis de impacto presupuestal se deberán de realizar para cada una de estas indicaciones debido a que son procesos de análisis independientes. En este caso se sugiere contemplar el uso del mecanismo de diálogos tempranos previos al inicio del proceso. El IETS entregará la clasificación de valor terapéutico adicional por cada indicación evaluada.

3 Metodología para desarrollar los diálogos tempranos

Los DT, también conocidos en algunos países como consultas científicas o consultas tempranas, son procesos estructurados, bien definidos y sistemáticos, a través de los cuales un desarrollador de medicamentos o dispositivos proporciona evidencia científica sobre una tecnología en desarrollo a una agencia evaluadora de tecnologías sanitarias (17). Este proceso tiene, entre otros, los objetivos de: a) fortalecer la toma de decisiones de las agencias que evalúan tecnologías sanitarias en momentos tempranos durante el ciclo de vida de desarrollo de un medicamento o dispositivo; y b) promover cambios oportunos, por parte del desarrollador, respecto al diseño y ejecución de estudios de investigación en los que se evalúan estas tecnologías.

Si bien los DT son un proceso que se viene ejecutando desde hace más de una década en varios países, solo algunas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETES) del mundo los han incluido de manera sistemática durante el proceso de evaluación. En Colombia, el Artículo 72 del Plan Nacional de Desarrollo 2014-2018, consignado en la Ley 1753 de 2015, definió que el IETS estaría a cargo del proceso de establecimiento de valor terapéutico adicional de los nuevos medicamentos que deseen obtener registro sanitario. Posteriormente, por medio de los Decretos 433 y 710 de 2018, se reglamentó parcialmente dicho artículo y se estableció que, como parte del proceso de definición de valor terapéutico adicional, se ejecutarán DT con los desarrolladores de medicamentos nuevos. Esta normativa instituyó que existen dos vías por las cuales una empresa desarrolladora de medicamentos (conocida en este proceso como solicitante) puede participar del mecanismo de DT; la primera de ellas ocurre luego del proceso de escaneo de horizonte (tras la solicitud

del INVIMA o el IETS) y, la segunda, por solicitud propia del desarrollador de medicamentos al IETS.

Una vez hecha una revisión de la literatura y de referenciación con otras agencias de ETES, se construyó un proceso de desarrollo de DT en el marco de la implementación del Artículo 72 de la Ley 1753 de 2015 que se presenta a continuación.

En Colombia los DT iniciarán tras el diligenciamiento y envío del *formulario de solicitud de DT*, que se encontrará disponible en la página web del IETS; lo anterior, independientemente de la vía por la cual se haya originado el diálogo. El formulario de solicitud es una estrategia implementada por otras agencias de ETES que ejecutan DT y cumple con varios objetivos. Uno de ellos es dar inicio formal a la solicitud de diálogos y otro es permitir al solicitante formular las dudas que existan respecto al proceso de evaluación del medicamento nuevo que se someterá al análisis. En el *formulario de solicitud de DT*, el solicitante, además de indicar la información relacionada con quien ejecuta la solicitud y la organización, registrará la información del medicamento, el principio activo, la forma farmacéutica, el mecanismo de acción, las indicaciones, la clase terapéutica, el nombre comercial, la información del estado de desarrollo del medicamento, entre otros datos.

Asimismo, el solicitante deberá indicar la fecha posible de la reunión presencial (considerando los tiempos que toma el proceso). Finalmente, el formulario debe completarse con las preguntas que tenga el solicitante en relación con el proceso de evaluación de valor terapéutico adicional. Al respecto, el límite máximo de preguntas que el solicitante podrá formular es de doce (12) y luego de cada pregunta el solicitante deberá indicar su postura respecto a la duda planteada con el fin de especificar el contexto en el que se enmarca la pregunta(28). En caso de que el solicitante desee formular más de doce (12) preguntas, deberá indicarlo en el *formulario de solicitud de DT*, agregar las preguntas adicionales formuladas y señalar la justificación que explique la relevancia de dar respuesta a dichas preguntas adicionales. Este proceso de registro se entenderá como una solicitud formal de realización de DT con lo cual el IETS posteriormente podrá definir el costo del proceso relacionado con el diálogo. El costo de los DT oscilará en un rango definido por IETS, el cual dependerá del número de preguntas formuladas y de los recursos técnicos y no técnicos necesarios para dar respuesta a dichas inquietudes.

En el momento que el solicitante cargue en la plataforma destinada para este fin el *formulario de solicitud de diálogos tempranos*, se considerará el día 0 del proceso³ y es a partir de esa fecha que se estimarán los tiempos de los diálogos en su totalidad. Tras el envío del formulario, el solicitante recibirá un mensaje de confirmación en el correo registrado en la solicitud, así como un número de referencia del proceso que lo identificará. Se sugiere que la organización solicitante elija a un único miembro interlocutor ante el IETS para ejecutar el proceso; la información de contacto de esta persona deberá registrarse en el *formulario de solicitud de diálogos tempranos*. Entre el día 0 y 7, el IETS elaborará el contrato que enmarcará el proceso con el solicitante, los formularios de conflicto de interés y los acuerdos de confidencialidad. Esta información será remitida al solicitante el día 7 del proceso. Se estima que cinco días después, es decir, el día 12 del proceso, el solicitante remitirá esta documentación diligenciada nuevamente al IETS. Es importante resaltar que tanto el representante legal de la empresa solicitante como cada una de las personas que participarán del proceso deberán diligenciar y suscribir el acuerdo de confidencialidad diseñado para cada diálogo.

El día 21 del proceso, el IETS enviará al interesado una solicitud escrita de aclaraciones con el fin de dar claridad a las preguntas formuladas por el solicitante. En esta solicitud, además, se indicarán cuáles preguntas serán resueltas durante el DT, considerando que este proceso no constituye una preevaluación. La discusión de estas aclaraciones tendrá lugar el día de la reunión presencial. A más tardar el día 25 del proceso, el solicitante cargará en la plataforma un documento en el que consignará información relevante del medicamento (máximo 10 diapositivas), las preguntas formuladas inicialmente (una pregunta por diapositiva), y las aclaraciones realizadas por el equipo técnico del IETS(29). De igual manera, el solicitante deberá indicar los nombres y las afiliaciones de quienes participarán en la reunión presencial. Cabe aclarar que quienes asistan a la reunión presencial deben haber diligenciado con al menos una semana de antelación el formulario de conflicto de interés y de confidencialidad y estos deben estar cargados en la plataforma. Por otro lado, a este mismo espacio el IETS podrá convocar al proceso de DT de acuerdo a lo dispuesto en el Manual Metodológico de Participación y Deliberación del IETS (17).

Entre el día 28 y 35 del proceso se realizará la reunión presencial entre el solicitante y el IETS. Esta reunión tendrá lugar en las instalaciones físicas del IETS, contará con una duración máxima de cuatro (4) horas y en ella se dará respuesta a las preguntas formuladas


³ Para el presente procedimiento de diálogos tempranos se consideran días calendario.

por el solicitante del requerimiento. Cinco (5) días después de esta reunión presencial, el IETS cargará en la plataforma el *Acta Final de los DT* de la reunión, y máximo 7 días después de la reunión presencial, el solicitante deberá diligenciar un formulario de retroalimentación. Este formulario servirá de insumo para fortalecer las actividades susceptibles de mejora del proceso de DT.

Como se ha indicado, se estima que el tiempo total del proceso de DT oscile entre 35 y 42 días calendario; por lo cual se pide a los solicitantes que revisen con detenimiento los tiempos del proceso para que puedan cumplir las actividades que lo componen (ver Figura 1). Finalmente, se recuerda que el proceso de DT será previo a la solicitud de registro sanitario.

Figura 1. Diálogos tempranos en Colombia

Diálogos tempranos

- 
- Día 0: Envío del Formulario de Solicitud de Diálogos Tempranos (que incluye las preguntas [máximo 12]) y solicitud del proceso, por el aplicante
 - Día 7: envío del contrato, los formularios de conflicto de interés y de acuerdo de confidencialidad, por parte del IETS
 - Día 12: envío del contrato firmado y de los formularios de conflicto de interés y los acuerdos de confidencialidad diligenciados, por parte del aplicante.
 - Día 21: Envío de solicitud de aclaraciones, por parte del IETS, respecto a lo indicado por el aplicante en el Formulario de Solicitud.
 - Día 25: Envío y carga de la presentación preparada para la reunión presencial por parte del aplicante. Asimismo se deben indicar los nombres y las afiliaciones de quienes participarán de la reunión y una fecha probable de la misma (entre el día 28 y 35)
 - Día 28 a Día 35: Reunión presencial en las instalaciones físicas del IETS. Duración máxima de cuatro (4) horas.
 - +5 días: Envío del Acta Final de los Diálogos Tempranos
 - + 7 días: Envío del formulario de retroalimentación del proceso por parte del aplicante

4 Referencias

1. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español). P.A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Publicación Original: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>. 2013.
2. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones | Cochrane Training [Internet]. [citado 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/es/manual-cochrane-de-revisiones-sistem%C3%A1ticas-de-intervenciones>
3. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2017;87:4-13.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto número 433 de 2018. Por el cual se adiciona el Título 12 a la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016, Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social en relación con la evaluación de tecnología para proósitos de precios de medicament. 2018. p. 7.
5. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*. 15 de febrero de 2007;334(7589):349-51.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. diciembre de 2011;64(12):1311-6.
7. West S, Gartlehner G, Mansfield A, Poole C, Tant E. Comparative effectiveness review methods: Clinical heterogeneity. 2010 [citado 3 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21433337/>
8. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación de Tecnológica en Salud. Lineamiento para el desarrollo de una estrategia de uso racional de antibióticos en faringoamigdalitis de origen bacteriano, en adultos inmunocompetentes, dirigido a médicos generales en consulta externa del primer nivel de atención [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.iets.org.co/2020/12/10/lineamiento-para-el-desarrollo-de-una-estrategia-de-uso-racional-de-antibioticos-en-faringoamigdalitis-de-origen-bacteriano-en-adultos-inmunocompetentes-dirigido-a-medicos-generales-en-consulta-exte/>

9. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
10. Haute Autorité de santé – Communication and Information Department. Transparency Committee doctrine. Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes. 2020.
11. Congreso de la República de Colombia. Ley 1753 de 2015. 2015.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto número 710 de 2018 Por el cual se modifican unos artículos del Título 12 de la Parte 8 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016. 2018. p. 4.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. abril de 2008;336(7650):924-6.
14. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud – IETS [Internet]. [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/2022/03/23/manual-elaboracion-de-evaluaciones-de-efectividad-clinica/>
15. Popchak AJ, Lynch AD, Irrgang JJ. Framework for Selecting Clinical Outcomes for Clinical Trials. *Basic Methods Handbook for Clinical Orthopaedic Research*. 2019;133-42.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):395-400.
17. MANUAL METODOLÓGICO PARTICIPACIÓN Y DELIBERACIÓN.
18. Definition of phase IV clinical trial - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI [Internet]. 2011 [citado 24 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/phase-iv-clinical-trial>
19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá, Colombia; 2014. 1-67 p.
20. De Tecnologías E, Salud EN. MANUAL METODOLÓGICO Guía para el involucramiento de actores en evaluaciones de tecnologías en salud.

21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de diciembre de 2011;64(12):1283-93.
22. Brignardello-Petersen R, Mustafa RA, Siemieniuk RAC, Murad MH, Agoritsas T, Izcovich A, et al. GRADE approach to rate the certainty from a network meta-analysis: addressing incoherence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de abril de 2019;108:77-85.
23. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de enero de 2018;93:36-44.
24. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de noviembre de 2019;115:1-13.
25. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1 de febrero de 2021;130:13-22.
26. IQWiG. General Methods. Version 6.1 of 24 January 2022. 2022. p. 282.
27. INVIMA. GUÍA PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LOS FORMATOS DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN.
28. Haute Autorité de santé. Guidance for national early dialogues on medicinal products. 2020 abr.
29. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. Frequently asked Questions | CADTH. abril de 2022; Disponible en: <https://www.cadth.ca/frequently-asked-questions-0>

5 Anexos

1. Anexo 1. Formulario de solicitud de diálogos tempranos

Este formulario puede guardarse durante el proceso de ingreso de la información y enviarlo cuando esté completo. Después de enviarlo, usted recibirá un mensaje de confirmación del proceso. En caso de tener preguntas o de presentar inconvenientes durante el diligenciamiento del formulario, por favor comuníquese al correo articulo72@iets.org.co

INFORMACIÓN DE CONSULTA

Fecha de la solicitud:

Datos de contacto

Nombres:

Apellidos:

Organización:

Cargo:

Dirección:

Teléfono:

Correo electrónico:

Datos de contacto alternos

Nombres:

Apellidos:

Cargo:

Teléfono:

Correo electrónico:

Información del medicamento

Nombre del producto:

Principio(s) activo(s):

Forma farmacéutica:

Clase terapéutica:

Mecanismo de acción:

Indicación en la que se busca aprobación:

Dosis y vía de administración:

Régimen de tratamiento (duración y frecuencia):

Precio del medicamento por unidad mínima de concentración (UMC):

Estado de desarrollo del medicamento:

Comparadores considerados en estudios clínicos:

Desenlaces clínicos evaluados en estudios clínicos:

¿Desea que el proceso de diálogos tempranos se realice de forma paralela con la participación del INVIMA? SÍ NO

¿El medicamento del que trata el presente formulario se emplearía en el tratamiento de una enfermedad huérfana?

SÍ NO . En caso afirmativo ¿en cuál? _____

PREGUNTAS

A continuación, usted podrá registrar hasta máximo doce (12) preguntas relacionadas con el proceso de determinación del valor terapéutico adicional del medicamento nuevo al que hace referencia el presente formulario. Recuerde que después de registrar cada una de las preguntas usted debe indicar su postura frente a cada uno de los cuestionamientos planteados; lo anterior con el fin de contextualizar cada consulta. Es indispensable que la redacción de las preguntas sea tan específica y clara como sea posible con el fin de optimizar la resolución de estas y minimizar la posibilidad de solicitar aclaraciones.

Las áreas relacionadas con las preguntas que se registrarán a continuación corresponden a:

Pregunta PICO: SÍ NO

Fases de desarrollo del medicamento: SÍ NO

Resultados de eficacia y seguridad del medicamento: SÍ NO

Análisis de costo-efectividad/utilidad: SÍ NO

Análisis de impacto presupuestal: SÍ ____ NO ____

Otras: SÍ ____ NO ____ ¿Cuáles? _____

Pregunta 1:

¿Indique aquí su pregunta?

a. Posición del solicitante: señale aquí su postura frente a la pregunta que acaba de formular.

Pregunta 2:

¿Indique aquí su pregunta?

a. Posición del solicitante: señale aquí su postura frente a la pregunta que acaba de formular.