

Observaciones y comentarios al proyecto de Decreto “Por la cual se reglamenta parcialmente el artículo 72 de la Ley 1753 de 2015”

NORMA	COMENTARIO
<p><i>(...)Artículo 1. Objeto. El presente decreto tiene por objeto reglamentar parcialmente el artículo 72 de la Ley 1753 de 2015, en cuanto a establecer los criterios para la evaluación que realice el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS, y el procedimiento que se surta ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA y esa institución, como requisitos para los interesados en obtener el correspondiente registro sanitario de un medicamento nuevo para su comercialización en el territorio nacional. (...)</i></p>	<p>Para un entendimiento integral de la normatividad es indispensable, contar con la reglamentación completa (no parcial) del artículo 72 de la ley 1753 del 2015, en donde se incluya explícitamente la definición de cómo se evalúa la tecnología y los mecanismos de determinación del precio.</p> <p>En esta medida es necesario conocer, previo a la emisión de la normativa en cuestión, los criterios, manuales, procesos y procedimientos que adelantará por un lado IETS para la definición de la categoría de valor terapéutico de un medicamento nuevo, y por otro lado la metodología que tendrá la CNPMDM.</p>
<p><i>(...)Artículo 3. Definiciones. Para la aplicación del presente decreto, se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:</i></p> <p>3.2. Comparador Terapéutico. <i>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.</i></p> <p>3.3. Desenlace Crítico. <i>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 decreto serán definidos por el IETS y serán el punto de partida para desarrollar todas las etapas de la evaluación.</i></p>	<p>3.2 – 3.3 Manteniendo unidad de criterio con los manuales metodológicos del IETS deberá utilizarse la definición ya establecida, dentro del cuerpo del Decreto:</p> <p><i>“Comparadores: son las intervenciones que tienen la misma indicación de las tecnologías de interés frente a las cuales se desea conocer, de modo comparativo, los beneficios, daños o utilidad diagnóstica. Idealmente, los comparadores deben ser las tecnologías de referencia en la práctica clínica (estándares de atención).</i></p> <p><i>En el caso de las evaluaciones de validez diagnóstica, deben seleccionarse, siempre que sea posible, patrones de referencia fuertes (por ejemplo, biopsia, autopsia, cirugía, etc.). Si el patrón de referencia seleccionado no se ha validado aún como patrón de oro de la condición de salud de interés, deben presentarse los supuestos para su uso.</i></p> <p><i>Los comparadores deben definirse de forma genérica y sin considerar marcas, dosis, concentraciones o formas farmacéuticas.</i></p>

(...)

Cuando no se identifique información de seguridad para las comparaciones predefinidas, se considera adecuado incluir evidencia de las tecnologías de interés con placebo como comparador”.

Desenlaces: son los resultados en salud atribuibles al uso de las tecnologías.

Para el caso de la efectividad y la seguridad, el grupo desarrollador de la evaluación debe seleccionar desenlaces finales (independientemente del tiempo de seguimiento) que sean relevantes tanto para los pacientes como para los servicios y sistemas de salud, es decir, que midan directamente el beneficio o daño clínico asociado con el uso de las tecnologías para la condición de salud de interés (por ejemplo, morbilidad y mortalidad) sin considerar si han sido o no reportados en estudios previos. Ante la ausencia de información sobre desenlaces finales, el grupo desarrollador puede considerar relevante incluir evidencia para desenlaces subrogados. El reporte debe ser explícito sobre cuáles desenlaces se consideran en esta categoría y deben estar adecuadamente validados. Su relación con el desenlace final debe haber sido demostrada con base en plausibilidad biológica y evidencia empírica (incluir las referencias bibliográficas de soporte), dando la posibilidad de sustituir de forma confiable a los desenlaces clínicos finales y predecir el efecto (beneficio o daño) de las tecnologías bajo evaluación. No deben emplearse desenlaces compuestos si existe un desenlace primario sencillo que es relevante. En cuanto a la evaluación de seguridad, esta debe enfocarse en los eventos adversos serios (1) y frecuentes, considerando los daños durante el uso de la tecnología tras su abandono o suspensión y asociados con interacciones.

En consonancia con lo anterior se debe eliminar la definición de desenlace crítico, puesto que en la literatura no hay una metodología propuesta para definir el grado de criticidad.

<p><i>(...)Artículo 4. Escaneo de horizonte de medicamentos nuevos. El Ministerio de Salud y Protección Social en conjunto con el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA y el IETS, realizará un escaneo de horizonte, con el propósito de identificar los nuevos medicamentos que entrarían al país y con ello determinar los posibles medicamentos nuevos que potencialmente puedan estar sujetos al mecanismo del artículo 72. (...)</i></p>	<p>El párrafo único del Artículo 4° agrega un requisito para la obtención del registro sanitario que excede las definiciones regulatorias del Decreto 677 de 1995 y, adicionalmente, genera una barrera de acceso a la innovación en medicamentos para los pacientes en Colombia y amplía el tiempo para la obtención de registro sanitario (1 año).</p> <p>Por este motivo solicitamos que este párrafo sea retirado del proyecto de decreto.</p>
<p><i>(...)Artículo 8. Clasificación del valor terapéutico de medicamentos. El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS clasificará los medicamentos nuevos, en categorías de valor terapéutico, con base en el nivel de seguridad y eficacia o efectividad comparativa. Así mismo, 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, así:</i></p> <p><i>Categoría 1. Significativamente más eficaz o efectivo y mayor o similar seguridad que el comparador terapéutico elegido, en los desenlaces clínicos críticos.</i></p> <p><i>Categoría 2. Más eficaz o efectivo y mayor o similar seguridad que el comparador terapéutico elegido en los desenlaces clínicos críticos.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Categoría 4. Similar seguridad y eficacia o efectividad que el comparador terapéutico elegido en desenlaces clínicos</i></p> <p><i>Categoría 5. Relación entre seguridad, eficacia o efectividad desfavorable respecto al comparador terapéutico en desenlaces clínicos.</i></p> <p><i>Categoría 6. Medicamento no clasificable</i></p>	<p>Expresamos las siguientes inconsistencias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El valor terapéutico de una tecnología no puede restringirse a desenlaces clínicos finales o intermedios. En la definición de valor terapéutico deben considerarse en adición a los desenlaces clínicos, la valoración de desenlaces como calidad de vida, preferencia de pacientes, cuidadores y de la sociedad, adherencia, carga de la enfermedad, innovación, necesidades insatisfechas, entre otros, los cuales actualmente se desconocen por completo en las categorías definidas. La evaluación de seguridad y eficacia clínica es parte del trabajo fundamental que realiza el INVIMA para la emisión del registro sanitario, por lo tanto, la evaluación de valor terapéutico no puede restringirse únicamente a parámetros clínicos. 2. Solicitamos que este proyecto de decreto precise no solo las categorías de valor sino su definición y la metodología de valoración, ya que a la fecha no se ha publicado cómo el IETS realizará dicha evaluación, siendo esto un insumo crítico que debe conocerse previamente. 3. Concentrar las máximas categorías de valor (1 y 2) a medicamentos que exclusivamente muestren superioridad clínica en términos de sobrevida global, es inequitativo y excluyente con diferentes condiciones de salud para las cuales el desenlace mencionado, no es aplicable o no es relevante. Usualmente la sobrevida

Parágrafo 1. La clasificación de valor emitida por el IETS, no tomará en cuenta los resultados de la evaluación económica. (...)

global es un desenlace secundario en los ensayos clínicos para terapias farmacológicas en hematología. La medición de este desenlace representa un reto clínico y metodológico debido a que requiere un tamaño muestral apropiado y seguimiento de los pacientes hasta la muerte. Adicionalmente, es posible que se presenten entrecruzamientos (crossover) entre el grupo expuesto y el grupo control en los ensayos clínicos por razones éticas, hecho que dificulta demostrar diferencias estadísticamente significativas

De igual forma, subvalora medicamentos que incluso han sido designados como breakthrough en otros países en razón a su contundente aporte terapéutico que se traduce en un beneficio contundente para el paciente, generando un desestímulo expreso a la innovación en el país.

4. Identificamos que existen notables diferencias entre las seis categorías presentadas por el Ministerio de Salud el 27 de junio de 2017, y las que se definen en el artículo 5° del proyecto de decreto. Las categorías de valor terapéutico aumentaron pero, paradójicamente, reflejan menos escenarios de comparación.

5. De otro lado, las nuevas categorías de valor terapéutico propuestas están diseñadas, en su mayoría, para evaluar desenlaces relacionados con oncología, dejando fuera del alcance de la clasificación de valor terapéutico, a medicamentos para otras condiciones en salud. Por lo tanto, es preciso rediseñar las categorías o retornar la discusión de las seis previamente expuestas, en el entendido de que un desenlace final (endpoint) es el resultado principal de las mediciones de un ensayo clínico y dependen del tipo de ensayo clínico, de la condición de salud a tratar y de los efectos esperados de las tecnologías en salud estudiadas (que en este caso, serían medicamentos). Los desenlaces

finales pueden ser de dos tipos: clínicos o subrogados. Los desenlaces clínicos representan los beneficios clínicos directos sobre el paciente, tales como sobrevida global (que es un desenlace final propio del cáncer, al igual que la sobrevida libre de progresión o libre de enfermedad), pero un desenlace final también es la reducción del dolor, los cambios en la frecuencia de episodios de cefalea (que son utilizados en estudios de medicamentos para el manejo de la migraña), la ausencia de la enfermedad, la calidad de vida percibida por los pacientes o los cambios en las preferencias y comportamientos de los pacientes frente a su condición de salud.

En contraste, un desenlace subrogado sustituye a un desenlace clínico, cuando no sea posible o práctico medir este último, lo anterior sin perjuicio del rigor metodológico y la confiabilidad del resultado que se emita a partir de su análisis. Los desenlaces subrogados están directamente relacionados con beneficios clínicos directos (por ejemplo, el conteo de células CD4 en ensayos clínicos de antirretrovirales), por lo que su uso en ensayos clínicos y evaluación de tecnologías en salud ha sido establecido y validado, sobre todo cuando la medición de desenlaces clínicos finales se puede tomar un tiempo demasiado prolongado. Los desenlaces subrogados pueden no ser tangibles para los pacientes (como la presión sanguínea que, si bien el paciente no puede valorarla por sí mismo ni observarla, es medida en ensayos clínicos por ser un factor de riesgo de ataques cardíacos) pero es posible comprobar su relación e impacto directos sobre un desenlace final.

Por lo anteriormente expuesto, las categorías para clasificar los medicamentos de acuerdo con su valor terapéutico, deben quedar definidas con respecto a los desenlaces que sean relevantes y pertinentes, no solo para la condición de salud donde el medicamento haya sido evaluado, sino también para el paciente que padece de dicha condición, y de igual

	<p>forma, deben involucrar todas las dimensiones del valor de un medicamento que han sido ampliamente descritas y validadas, no solo en la literatura sino en agencias internacionales de evaluación de tecnologías en salud.</p>
<p>(...) Artículo 9. Documentación para la evaluación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Los interesados en obtener registro sanitario de medicamentos nuevos ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA, deberán presentar un documento técnico que incluya el análisis comparativo de seguridad y eficacia o efectividad del nuevo medicamento frente a los comparadores terapéuticos elegidos para Colombia, incluyendo los desenlaces críticos, de conformidad con los manuales metodológicos establecidos por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, establecidos para tal fin en su página web. (...)</p>	<p>La emisión del registro sanitario no debería tener ningún tipo de requisito fuera de lo contemplado en Decreto 677 de 1995, como ya se expresó en los comentarios al artículo 4°.</p> <p>La obligatoriedad establecida en el párrafo del Artículo 4° de presentar una carta de intención que manifieste el ingreso de una nueva molécula al mercado colombiano, estando sujeta la emisión del registro sanitario a este nuevo requisito, implica un cambio de hecho al Decreto 677 de 1995 generando una barrera de acceso a nuevas tecnologías en salud.</p>
<p>(...) Artículo 15. Precio del nuevo medicamento. La evaluación realizada por parte del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud –IETS será remitida a la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos para lo de su competencia. (...)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Es necesario saber qué ocurriría con la comercialización de un medicamento nuevo en caso de que el precio que determine la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CPMDM), no esté establecido al momento de otorgar el registro sanitario. 2. A la fecha no se conoce el mecanismo a través del cual la CPMDM fijará el precio de las nuevas tecnologías con base en la determinación del valor terapéutico realizado por el IETS. 3. El artículo menciona que “el Ministerio de Salud y Protección Social tendrá en cuenta las evaluaciones a que alude el presente artículo, para las negociaciones centralizadas de precios o compras centralizadas de medicamentos”. No obstante, sería deseable contar con una reglamentación clara del artículo 71 de la Ley 1753 de 2015 en el que se especifique el objeto, alcance, regímenes, volúmenes, mecanismos de pago, dispensación de las tecnologías, entre otros.

	<p>Se sugiere incluir un párrafo adicional en el articulado para aclarar que las extensiones del registro sanitario o nuevas indicaciones para tecnologías previamente evaluadas no requieren un proceso nuevo para la determinación del valor terapéutico y fijación de precio, debido a que ya se aplicó la regulación a la puerta de entrada de dicha tecnología.</p>
--	--

Comentarios Generales

1. Algunas instituciones consideran que la propuesta de reglamentación es pertinente para lograr un control más efectivo del uso eficiente y adecuado de medicamentos en el país. Con requerimientos más fuertes en el proceso de registro se puede generar un mercado más acorde con las necesidades de nuestra población.

2. Hay algunos temas que nos parece que no terminan de aclararse en el proceso reglamentario. **El primero de ellos es la categoría de medicamentos o tecnologías en fase experimental, la cual es una de las exclusiones expresas en la ley.**

3. En el caso de oncología, muchos de los medicamentos han logrado la aprobación de su registro sanitario con base en ensayos clínicos de fase 2 o 2/3 en donde la comparación clínica no tiene la contundencia necesaria para generar una recomendación. **A la fecha no es claro si el país considera un programa de investigación incompleto (sin fase 3) como fase experimental.** Esto tiene una complicación y es que en enfermedades de baja frecuencia es prácticamente imposible lograr hacer un ensayo de fase 3 y probablemente se deba generar un registro con una fase de experimentación incompleta. En resumen, más importante que poner en la resolución como se construye una pregunta de investigación, **debería definirse que es para el país un medicamento en fase experimental y cuando podría haber excepciones a esa definición.**

4. El segundo elemento es el de los desenlaces clínicos evaluables. En un congreso realizado por una facultad de medicina, un experto expresó sobre oncología, la preocupación por la utilización de una serie de desenlaces creados por la industria farmacéutica pero que no tienen mayor valor terapéutico (centrados en el tumor y no en el paciente). **Consideran que el decreto debería decir de forma manifiesta que el IETS definirá y publicará los desenlaces clínicos válidos para el proceso de evaluación de forma que haya una mejor orientación para los productores y comercializadores en términos de las necesidades de información y evidencia para sus productos.** Este tema no es menor y ha sido abordado por el Reino Unido y Alemania, quienes han generado documentos como los que anexamos, en donde dicen, en el caso de oncología, cuáles son esos desenlaces y que requisitos deben cumplir.