

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 y M.Sc. en Estadística, MBA y MicroMaster en Data Science. 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, M.Sc. en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Robayo, Adriana María. Médico, 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, M.Sc. 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. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. 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 vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, Doctor en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisores

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

Revisores pares Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud – MinSalud

En construcción.

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

Citación

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 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; 2022.

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, 2022.

Tabla de contenido

Listado de abreviaturas y siglas.....	6
Glosario	7
Acerca de este manual	9
1 Metodología para determinar la categoría de valor	11
1.1 Orden y tipos desenlaces a evaluar	11
1.2 Tipo de evidencia considerada aceptable para el análisis.....	13
1.3 Certeza de la evidencia	16
1.4 Calificación de la magnitud del efecto.....	16
1.4.1.1 Desenlaces binarios	17
1.4.1.2 Desenlaces continuos	18
1.4.1.3 Desenlaces ordinales	18
1.5 Algoritmo de decisión para asignación de las categorías de valor	18
2 Metodología para desarrollar los Diálogos Tempranos	20
3 Evaluación económica y análisis de impacto presupuestal	23
Referencias	24
Anexo 1. Formulario de solicitud de diálogos tempranos	27

Lista de tablas

Tabla 1. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces binarios.....	17
Tabla 2. Umbrales de significancia clínica para definir la magnitud del efecto en desenlaces continuos	18
Tabla 3. Determinación de las categorías de valor terapéutico	19

Lista de figuras

Figura 1. Diálogos tempranos en Colombia	22
--	----

Listado de abreviaturas y siglas

AIP	Análisis de Impacto Presupuestal
DME	Diferencia de medias estandarizada
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EE	Evaluación económica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Razón de tasas de ataque
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWiG	Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OR	Razón de odds
RR	Riesgo relativo

Documento
Preliminar
Pendiente de
Ajuste y
Concertación
Final

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).

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. En el contexto de hacer 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 (2).

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” (3).

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” (3).

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” (3).

Medicamento nuevo: “preparado farmacéutico que contiene al menos un ingrediente farmacéutico activo no incluido en normas farmacológicas” (3).

Valor clínico adicional: es la evaluación del progreso terapéutico o diagnóstico de un producto medicinal, en términos de eficacia o seguridad comparado con alternativas existentes (4).

Documento Preliminar Pendiente de Ajuste y Concertación Final

Acerca de este manual

De acuerdo con el artículo 72 de la Ley 1753 de 2015 (5), la evaluación que el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS realice a los medicamentos y dispositivos médicos definidos por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) y el precio que el MSPS determine con base en esa evaluación, serán requisitos para la expedición del correspondiente registro sanitario y/o su renovación por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA.

El Decreto 433 de 2018 reglamentó parcialmente el artículo 72 para 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, y que la clasificación se realiza de acuerdo con los manuales que para el efecto defina el IETS (3). En este decreto se afirma así mismo 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 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 (6) 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 el cual servirá de insumo para la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, de acuerdo con su competencia. En este decreto, así como el 433, se establece que se podrán realizar diálogos tempranos 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.

A partir de esta normatividad surgió la necesidad de construir el presente manual el cual presenta la metodología que se debe seguir para lograr la clasificación o categorización de valor de los medicamentos nuevos.

Este manual está estructurado en tres secciones: la primera describe la metodología para obtener la categoría de valor; dicha categorización se realizará a partir de la definición de una magnitud del efecto para desenlaces críticos tanto de efectividad o eficacia como de seguridad y de la certeza en la evidencia; la magnitud se definirá a partir de umbrales de significancia clínica. La segunda sección describe el procedimiento que se seguirá para preparar y llevar a cabo los diálogos tempranos indicando los pasos que se seguirán y los tiempos estimados para los mismos. Finalmente, la tercera sección recomienda la realización de la evaluación económica de acuerdo con los manuales metodológicos del IETS.

Documento
Preliminar
Pendiente de
Ajuste y
Concertación
Final

1 Metodología para determinar la categoría de valor

El objetivo de la presente metodología es establecer el procedimiento para determinar el valor terapéutico adicional 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 del presente procedimiento se define el valor terapéutico 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 para su comercialización en Colombia. La clasificación se realiza 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) (2,7), según lo establecido en los manuales que para tal efecto tiene el IETS (8), y por la magnitud de los efectos en los desenlaces de seguridad y efectividad.

Para determinar la magnitud del efecto se utilizarán los desenlaces de efectividad o eficacia calificados como críticos de acuerdo con la metodología GRADE (9) y, solo en la ausencia de estos desenlaces, se utilizarán los desenlaces clasificados como importantes. En caso de la existencia de más de un desenlace de efectividad o eficacia en la información evaluada, se considerarán en primer lugar aquellos críticos, y solo una vez se determine la no existencia de desenlaces en esta categoría, se procederá a evaluar aquellos clasificados como importantes. En el caso de más de un desenlace de efectividad o eficacia en la misma categoría de importancia, se evaluarán todos aquellos que se concierten evaluar siempre y cuando se siga el principio que se explica a continuación en función del orden y los tipos de desenlaces para tener en cuenta.

1.1 Orden y tipos desenlaces a evaluar

El orden para escoger un desenlace de eficacia o efectividad para la evaluación depende de la historia natural de la enfermedad y la dimensión que se quiera abordar de la misma. Por ejemplo, en el caso de una enfermedad con mortalidad importante, se deberá evaluar desenlaces que estén relacionados con la mortalidad y el aumento del riesgo de la misma como la muerte por cualquier causa, o probabilidad de progresión de la enfermedad; solo será aceptable escoger en estos casos un desenlace de calidad de vida si el objetivo es aliviar los síntomas, pero esto llevará a una disminución de la calificación de la magnitud del efecto en salud de la intervención. En contraste, otro ejemplo son las condiciones que

afectan principalmente la percepción de bienestar del paciente, en cuyo caso un desenlace de calidad de vida puede ser aceptado como la primera opción de desenlace de efectividad o eficacia.

En el caso de los desenlaces de seguridad, se evaluarán todos aquellos que se consideren como efectos adversos severos o graves. Según la condición de salud se podrá evaluar desenlaces adicionales de seguridad aunque no sean considerados como severos o graves.

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, de la manera en que se defina más comúnmente en la literatura. Para el caso de aquellos desenlaces que requieren un constructo para medirlos (por ejemplo: calidad de vida, puntaje cognitivo, severidad de la depresión, etc.), solo se aceptará la medición de los mismos de acuerdo con instrumentos clinimétricos debidamente adaptados y validados para la utilización en ensayos clínicos.

El balance de desenlaces de eficacia o efectividad y seguridad se realizará con una ponderación igual. El IETS podrá considerar realizar un panel de ponderación de desenlaces incluyendo personal de salud, pacientes, cuidadores y ciudadanía general en el caso que para una condición particular se considere (basado principalmente en escaneo de horizonte y diálogos tempranos) que la ponderación entre beneficios y riesgos deba ser diferente para un tratamiento particular en la condición. En la misma vía, si se encuentra por medio del escaneo de horizonte o los diálogos previos la potencial relevancia de realizar análisis por subgrupos y análisis de sensibilidad, se considerará realizar los mismos de acuerdo con la independencia técnica del IETS. En este caso solo se podrán realizar para desenlaces que se hayan ponderado como los más importantes, o en caso de heterogeneidad clínica importante.

De manera adicional, si durante el análisis se encuentra que la intervención puede tener desenlaces que afecten a cuidadores o familiares, estos desenlaces se deberán considerar dentro de los desenlaces potencialmente evaluables para el presente concepto.

Con respecto a los desenlaces subrogados, estos solo podrán ser tenidos en cuenta si fueron validados adecuadamente y de manera previa, de tal manera que sean una representación aceptable de desenlaces clínicamente relevantes para la condición y el paciente. En estos casos de uso de desenlaces subrogados, la evaluación de la certeza se realizará con base en el desenlace clínicamente relevante, lo cual posiblemente lleve a una

disminución de la certeza en la evidencia. Para la aceptación del desenlace subrogado será necesario que este haya sido validado en un contexto clínico similar, en una población compatible y con un mecanismo de acción equivalente al de la tecnología a evaluar en el presente análisis. En el caso eventual en que las condiciones anteriores no se cumplan, podrá recurrirse al “concepto del efecto del umbral subrogado”, sin embargo, esto puede llevar a disminución de la certeza de la evidencia. Finalmente, si no es posible usar alguno de los mecanismos antes propuestos para un desenlace subrogado, este no será aceptable para el análisis.

1.2 Tipo de evidencia considerada aceptable para el análisis

Para la realización de los presentes análisis se considerará la evidencia derivada de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA). En el caso de la existencia de más de un ECA, se realizará un metanálisis mediante técnica de efectos aleatorios y que incluya cada uno de los desenlaces relevantes tanto de efectividad como de seguridad. En el caso que el (los) ECA(s) se hayan realizado usando un comparador que no sea uno de los considerados mejor alternativa disponible en Colombia, se deberán realizar comparaciones indirectas, idealmente usando metaanálisis en red. Todos estos análisis se harán de acuerdo con lo dispuesto por los manuales del IETS (8).

Para aceptar evidencia diferente a ECA, el proponente deberá solicitar la inclusión de la misma, mediante una solicitud respaldada en la literatura que tenga una justificación completa. En este caso es posible que se deban realizar reuniones de análisis adicionales, cuyo costo correrá por cuenta del solicitante. Se considerará el uso de evidencia diferente a los ECA en los siguientes casos:

- Enfermedades ultra - raras (con una prevalencia menor a 1 por 100000), en cuyo caso es logísticamente muy difícil lograr el reclutamiento de un suficiente número 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 de 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 sería anti ético 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 sólo 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.
- 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 ensayos clínicos fase III. En estos casos es posible una disminución marcada de la evidencia.

1.2.1 Comparador Terapéutico

El decreto 433 define el mejor 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 prescriptores. Para efectos del presente manual se especifican 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 y/o efectividad entre ellos. Si algún comparador ha demostrado ser superior a las demás alternativas en efectividad y/o seguridad este deberá ser el escogido; sin embargo si existen varias alternativas de comparadores terapéuticos sin evidencia de superioridad en seguridad y/o efectividad entre ellos, cualquiera de estas alternativas podrá ser escogida. En caso que la información presentada para la evaluación haya sido obtenida comparando con una alternativa que no sea una de las superiores en efectividad y/o seguridad, se deberá realizar comparaciones indirectas mediante técnicas apropiadas de metaanálisis 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

usando una comparación con un comparador terapéutico con menor evidencia que otro, pero que este comparador usado no sea inferior al comparador con mayor evidencia, se realizara la comparación contra el comparador usado en los estudios aportados.

- En caso de existencia de 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 evidencia es de al menos un 15%(10) en cada una de los componentes; en caso que la proporción de evidencia no llegue a este nivel, se considerara interpretar únicamente la evidencia directa o indirecta según corresponda.
- En caso que no haya disponible en Colombia una opción terapéutica aprobada por el INVIMA para su comercialización bajo la indicación específica solicitada en la evaluación, se considerara el placebo (o el tratamiento de soporte) 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 el placebo un comparador adecuado.
- En el caso de desenlaces con evidencia que por práctica y acuerdos internacionales se realizan comparaciones únicamente con placebo (Ej: Dolor), se deberá realizar el análisis usando únicamente la evidencia indirecta, evaluando la transitividad a través del placebo(11) 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 para el proceso de categoría de valor. En todo caso, el IETS determinara cual es el comparador escogido para la comparación. En el caso que el proponente considere que la metodología aquí propuesta no se adapta a su solicitud, podrá solicitar la determinación del comparador terapéutico de manera diferente, según lo dispuesto en los Manuales del IETS; sin embargo este proceso adicional deberá ser financiado por el solicitante.

1.3 Certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia se utilizará la metodología GRADE, de acuerdo con lo dispuesto en los manuales del IETS (8). Para el análisis de la certeza de la evidencia se tendrá en cuenta la evidencia proporcionada en el expediente por el solicitante, la evidencia reportada en la literatura y la evidencia no publicada que sea recuperada. Se tendrá en cuenta únicamente los ECA y en su defecto los resultados de las situaciones dispuestas anteriormente como excepción. Para los casos en que sea necesaria la construcción de evidencia indirecta y el uso de metaanálisis en red, se realizará la calificación de GRADE de acuerdo a la propuesta de Yepes(12).

Por último, se realizará una búsqueda rápida de la literatura (13) para determinar la extensión de la evidencia publicada y no publicada, y cuál se usará en conjunción 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 para el presente análisis.

1.4 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 utilizarán los presentados en el manual de métodos del Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (IQWiG) (14); 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 debe estar completamente

dentro de los umbrales establecidos para la categoría. Estos umbrales se presentan en el apartado siguiente.

En el caso en que en los diálogos tempranos el proponente considere que los umbrales aquí establecidos no aplican al caso particular de su solicitud podrá solicitar al IETS el cálculo de los umbrales específico para el caso particular de acuerdo con los manuales del IETS. Se aclara que este cálculo de umbrales específico lo realizará el IETS pagado por el proponente.

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

1.4.1.1 Desenlaces binarios

Se debe reportar el Riesgo Relativo (RR), y se realizará de tal manera que en el numerador esté 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 se estiman al 95% para el análisis. 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, pero en caso que no pueda hacerse deberá al menos obtenerse 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 deberá realizar 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). La clasificación de beneficio clínico de acuerdo con el resultado en el desenlace binario se presenta en la tabla 1.

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

Magnitud	Tipo de desenlace		
	Mortalidad	Crítico, efectos adversos serios o calidad de vida crítica	Importante o efectos adversos no serios evaluados
Mayor	0,85	0,75 y riesgo $\geq 5\%$ ¹	No aplica
Considerable	0,95	0,90	0,80

Magnitud	Tipo de desenlace		
	Mortalidad	Crítico, efectos adversos serios o calidad de vida crítica	Importante o efectos adversos no serios evaluados
Menor	1,00	1,0	0,90
Sin diferencia	Sin diferencia estadística		Menor a 0,90

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

Fuente: modificado a partir de (14)

1.4.1.2 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 establecen de manera similar a lo establecido para desenlaces binarios. El umbral de resultado irrelevante se establece en $DME = 0,2$, y de manera análoga el intervalo de confianza 95% debe estar todo en el intervalo. La clasificación de beneficio clínico 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, efectos adversos serios o calidad de vida crítica	Importante o efectos adversos no serios
Mayor	0,5	No aplica
Considerable	0,3	0,4
Menor	0,2	0,2
Sin diferencia	Menor a 0,2	Menor a 0,2

Fuente: modificado a partir de (14)

1.4.1.3 Desenlaces ordinales

El caso de desenlaces ordinales es el único en que se podrá usar el OR derivado de un análisis multinomial logístico de una variable de desenlace ordinal. En este caso se evaluará caso por caso y se propone usar la tabla de valores establecida para los desenlaces dicotómicos.

1.5 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 cual 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

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
4	Sin diferencia	Sin diferencia	Alta o moderada
	No inferioridad*	Sin diferencia	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	Baja o muy baja
	Cualquiera	No determinable	
	Cualquiera	Cualquiera	Baja o muy baja

*ECA diseñado como estudio de no inferioridad.

Fuente: Elaboración propia

Para establecer la categoría de valor terapéutico de una intervención se seguirá la siguiente regla de decisión: se tendrá en cuenta para efectividad el desenlace que se considere más crítico o el que puntué más alto en la clasificación de importancia según GRADE; en cuanto a seguridad se tendrá en cuenta el desenlace que puntué más alto en riesgo; y se evaluará la certeza de la evidencia. En el caso de estudios de no inferioridad, cuando el proponente solicite ser considerado directamente para categoría 4 se puede llevar a un proceso de evaluación con respuesta más rápida.

La categoría 6 se reserva para análisis de casos en los que no es posible ubicar al menos uno de los desenlaces críticos en una de las categorías de efectividad, o en los que no es factible determinar la categoría de los desenlaces de seguridad por igual motivo. En el mismo sentido, dada la gran incertidumbre que se genera si la evaluación GRADE determina una certeza de la evidencia muy baja, la tecnología se clasifica en la categoría 6.

Una tecnología clasificada en la categoría 6 tiene un estatus inferior a una clasificada en la categoría 5. En esta categoría 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, mientras que en la categoría 6 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 5.

2 Metodología para desarrollar los Diálogos Tempranos

Los diálogos tempranos, 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 (15). 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 Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) estaría a cargo del proceso de establecimiento de valor terapéutico 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, se ejecutarían 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.

Tras la 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 Diálogos Tempranos, 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 a análisis. En el Formulario de Solicitud de Diálogos Tempranos, el solicitante, además de indicar la información relacionada con quien ejecuta la solicitud y la organización, registrará 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 si desea que el proceso de DT se realice con la participación paralela del Invima y cuál sería 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. Al respecto, el límite máximo de preguntas que el solicitante podrá formular es de diez (10) 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. 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 día que el solicitante cargue en la plataforma destinada para este fin el Formulario de Solicitud de Diálogos Tempranos, se considerará el día 0 del proceso 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 durante 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 el día 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.

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 una presentación en la 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. 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.

Entre el día 28 y el día 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 por el solicitante en la solicitud. Cinco (5) días después de esta reunión presencial, el IETS cargará en la plataforma el Acta Final de los Diálogos Tempranos de la reunión. Y máximo siete (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).

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

3 Evaluación económica y análisis de impacto presupuestal

Se recomienda realizar una evaluación económica y un análisis de impacto presupuestal que complementen la clasificación de valor terapéutico siguiendo para dichos estudios los lineamientos metodológicos de los manuales del IETS (16–18).

La recomendación se sustenta, por un lado, de acuerdo con la normatividad colombiana en los Decretos 433 y 710/2018, que considera independientes la evaluación económica (EE) y el análisis impacto presupuestal (AIP) de los factores de efectividad, seguridad o eficacia comparativas, que soportan la categorización de valor de un medicamento. Y, por otro lado,

a partir de una revisión de literatura en bases de datos indexadas y en agencias de evaluación de tecnologías en salud, en donde se identificó que las EE y AIP cuando son usadas como complemento de la categorización de valor no siguen una metodología particular para este tipo de estudios, estas se construyen a partir de los lineamientos metodológicos estándar de EE y AIP aplicados a cada contexto.

Referencias

1. Schünemann H, Brožek 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. 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. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4–13.
3. 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.
4. Haute Autorité de santé – Communication and Information Department. Transparency Committee doctrine. Principles of medicinal product assessments and appraisal for reimbursement purposes. 2020.
5. Congreso de la República de Colombia. Ley 1753 de 2015. 2015.
6. 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.
7. 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*. 2008 Apr;336(7650):924–6.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C; 2020.

9. 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. Vol. 64, *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011. p. 395–400.
10. 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. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Oct 31];108:77–85. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435618304967/fulltext>
11. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 31];93:36–44. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435617310752/fulltext>
12. 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. *J Clin Epidemiol*. 2019 Nov 1;115:1–13.
13. Garritty 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. *J Clin Epidemiol*. 2021 Feb 1;130:13–22.
14. IQWiG. General Methods. Version 6.1 of 24 January 2022. 2022. p. 282.
15. Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L, Benguria-Arrate G, Chacón-Acevedo KR, Gutiérrez-Sepulveda MP, Low-Padilla E, et al. A systematic review of the early dialogue frameworks used within health technology assessment and their actual adoption from HTA agencies . Vol. 10, *Frontiers in Public Health* . 2022.
16. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá, Colombia; 2014. 1–67 p.
17. Faria R, Mejía A. Guidelines for the economic evaluation of healthcare technologies in Colombia: technical support documents. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014. 55 p.
18. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal. Bogotá D.C.: IETS; 2014.

Documento
Preliminar
Pendiente de
Ajuste y
Concertación
Final

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.

FECHA DE LA SOLICITUD:

NOMBRE DEL SOLICITANTE / INFORMACIÓN 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):

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 diez (10) preguntas relacionadas con el proceso de determinación del valor terapéutico 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 las mismas 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.

Documento
Preliminar
Pendiente de
Ajuste y
Concertación
Final