



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Encuesta de uso y priorización de candidatos a medicamentos a UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

Diciembre de 2020



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, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, 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.

Autores

Cantor-Francy, Psicóloga. Candidata a Maestría en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en salud - IETS.

León-Guzmán, Erika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Galindo Huertas Solanye. Enfermera. MSc Salud sexual y reproductiva. Ph D Estudios sociales. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS

Estrada-Orozco Kelly, Medica cirujana, MSc Neurociencias y biología del comportamiento, MSc Epidemiología Clínica, Experta en mejoramiento continuo de la calidad, PhD(c) Salud Pública, Estudiante Doctorado en Epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Lara, Andrea. Politóloga especialista en Estado, Políticas Públicas y Desarrollo. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Agradecimientos

Todas las sociedades científicas listadas en el anexo 1 de este documento.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.



Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

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 informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

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 de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Cantor-Cruz F, León-Guzmán E, Galindo S, Estrada-Orozco K. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

Introducción.....	5
1. Objetivos.....	7
2. Metodología	7
2.1 Fase 1: Encuesta exploratoria a Sociedades Científicas.....	7
2.2 Fase 2: Diligenciamiento de matriz de priorización y panel de expertos.....	8
3. Resultados	13
3.1 Fase 1: Encuesta exploratoria a Sociedades Científicas.....	13
3.2 Fase 2: Diligenciamiento de matriz de priorización y panel de expertos.....	13
4. Consideraciones adicionales y limitaciones.....	30
5. Referencias.....	31
6. Anexos.....	32

Acrónimos y Abreviaturas

ANCA:	Anticuerpos Anticitoplasma de Neutrófilos
EICH :	Enfermedad Injerto Contra Huésped
EtD:	Evidence to Decision
GRADE:	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA:	Instituto nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos
ISVaD:	Identificación, Selección, Valoración y Decisión
IV:	Intravenoso
UNIRS:	Uso No Indicado en Registro Sanitario
UI:	Unidad Internacional

Introducción

El uso de medicamentos con uso no indicado en el registro sanitario (UNIRS) internacionalmente conocido como de uso “*off label*” o fuera de la etiqueta, hace referencia a la prescripción excepcional de medicamentos que requieren ser empleados en indicaciones, vías de administración, dosis o grupos de pacientes diferentes a los aprobados en el país y consignados en el registro sanitario otorgado por el Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA)(1).

Su uso prevalece en todo el mundo ya que dentro del quehacer profesional en la medicina legalmente se permite prescribir medicamentos aprobados para cualquier uso que sea consistente con los datos científicos disponibles y la práctica médica adecuada; en otras ocasiones esta práctica también se ve inducida por demanda de los pacientes ante la necesidad de tratamiento, cuando falla la mejor opción terapéutica disponible (2,3).

En Colombia, a través de la Resolución 1885 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social, se generó un mecanismo de protección de los pacientes, a través de la cual se establecieron los procesos de nominación, evaluación y aprobación de los usos no incluidos en registro sanitario de medicamentos por razones legales y técnicas. La literatura científica permite reconocer que aquellas situaciones para las que existe evidencia que medicamentos con UNIRS se trata de la mejor intervención para el paciente y es por tanto el estándar de cuidado para un problema de salud particular, se puede considerar su uso, previa autorización del INVIMA(1).

En el presente informe describe la demanda de medicamentos UNIRS en Colombia durante el año 2020 utilizando técnicas cualitativas y cuantitativas en la recolección y análisis de datos, para su posterior priorización a través de la metodología ISVaD compuesta de un método participativo de valoración con expertos y el uso de pesos ponderados. La priorización permitirá la selección final de 16 moléculas para la revisión y valoración de la mejor evidencia científica disponible en la literatura sobre su uso, efectividad y seguridad.

1. Objetivos

Objetivo General

Realizar el proceso de consulta, análisis y priorización de medicamentos con usos fuera de etiqueta para realizar la búsqueda de evidencia en la literatura de dieciséis (16) de estos medicamentos.

Objetivos específicos

- 1.1. Describir los resultados del análisis del listado de acciones de tutela y reporte de quejas departamental para identificar medicamentos candidatos a UNIRS requeridos por parte de los pacientes y médicos del país durante el 2020.
- 1.2. Describir los resultados de la encuesta diseñada para identificar medicamentos candidatos a UNIRS por parte de las sociedades científicas del área médica del país.
- 1.3. Realizar la priorización a través de una matriz para identificar los medicamentos candidatos a UNIRS más relevantes para la posterior revisión y valoración de evidencia científica disponible en la literatura.

2. Metodología

Dos fases fueron realizadas para la priorización de los dieciséis medicamentos candidatos a UNIRS. En la primera se recolectó información sobre los candidatos a UNIRS desde los expertos clínicos, y en la segunda se construyó la matriz de priorización. Las actividades realizadas en cada fase se describen a continuación:

2.1 Fase 1: Encuesta exploratoria a Sociedades Científicas

Se diseñó una encuesta electrónica la cual fue remitida por correo electrónico a 91 sociedades científicas relacionadas con los medicamentos candidatos a UNIRS a evaluar. (Listado disponible en el anexo 1), el enlace fue enviado correo electrónico. La encuesta fue diligenciada entre el 4 y 10 de noviembre de 2020.

2.2 Fase 2: Diligenciamiento de matriz de priorización y panel de expertos

Se utilizó un método estructurado de 4 etapas para la priorización de los candidatos a medicamentos UNIRS denominado por el grupo desarrollador de la priorización como ISVaD (Identificación, Selección, Valoración y Decisión). Cada etapa se describe a continuación:

Etapas 1 y 2. Identificación y selección de candidatos a UNIRS

Fuentes y triangulación de datos:

La identificación de los medicamentos candidatos a UNIRS se realizó a través de tres fuentes:

- Listado de acción de tutelas remitido por el Ministerio de Salud y de la Protección social (Anexo 2).
- Encuesta exploratoria diseñada por el IETS y enviada a 91 sociedades científicas del país y (Anexo 1)
- Reporte de quejas departamental relacionadas con medicamentos sin indicación aprobada por el INVIMA en el registro sanitario remitido por el Ministerio de Salud (Anexo 2).

Las fuentes fueron trianguladas para determinar la frecuencia de los medicamentos candidatos a UNIRS por especialidad clínica. Estos resultados fueron analizados utilizando un diagrama de Pareto a partir del cual se seleccionaron las más frecuentes para realizar el análisis de viabilidad contextual.

Determinación de la viabilidad contextual:

Un análisis de viabilidad contextual de cada medicamento candidato a UNIRS seleccionado fue llevado a cabo para determinar su disponibilidad en el sistema de salud colombiano. Se realizó a través de la verificación en la plataforma INVIMA del estado de registro de la molécula, la disponibilidad de la forma farmacéutica solicitada, y verificación de las indicaciones actualmente aprobadas para esa molécula; además de la verificación en el listado oficial de medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario definido

por el Ministerio de Salud y Protección Social según lo establecido en la Resolución 1885 de 2018 (1).

Criterios de selección:

Por último, en esta etapa se seleccionaron aquellos los medicamentos candidatos a UNIRS contextualmente viables para valoración por expertos clínicos, es decir en los que estado del registro sanitario INVIMA estuviera vigente o en trámite de renovación y contara con la forma farmacéutica solicitada, tuvieran la indicación ya aprobada, o hubiesen sido presentadas para aprobación ante el Ministerio de Salud y de la Protección social e identificadas en el listado oficial de medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario.

Etapa 3. Valoración de los candidatos a UNIRS

La valoración de los medicamentos candidatos a UNIRS contextualmente viables se realizó utilizando un panel de expertos clínicos y criterios establecidos por el grupo desarrollador.

Convocatoria y panel de expertos:

El panel estuvo conformado por los expertos clínicos convocados a través de las sociedades científicas nacionales relacionadas con el uso de las tecnologías a valorar; en algunos casos se utilizó una técnica de bola de nieve para integrar expertos de supraespecialidades debido a la complejidad de algunos medicamentos candidatos a UNIRS.

Valoración por expertos:

Se realizó a través de panel de expertos y encuesta electrónica. Utilizando una adaptación de los criterios de Evidencia a la decisión (EtD por su siglas en inglés) del grupo de trabajo GRADE (4) disponibles en la tabla 1, ya que estos permiten sistematizar los juicios emitidos por un panel de expertos y conocer los aspectos más relevantes que podrían afectar la toma de decisiones en ámbitos sanitarios. Las opciones de respuesta para cada criterio fueron tipo Likert de 5 puntos, con los extremos 1 = No, para nada y 5= Si, completamente.

Tabla 1. Descripción de los criterios desde los expertos para la valoración de los medicamentos candidatos a UNIRS.

Criterio	Pregunta
Balance efectos	¿Los efectos deseables del uso de esta molécula son mayores que los efectos indeseables?
Evidencia efectos	¿Conoce estudios primarios que muestren evidencia sólida sobre los efectos de esta molécula para esta indicación?
Carga enfermedad*	¿Qué tan relevante es la frecuencia de la enfermedad en la población general?
Alternativa terapéutica*	¿Existen alternativas terapéuticas para la indicación propuesta?
Equidad	¿La inclusión de esta molécula para la indicación mencionada, puede llegar a generar problemas de inequidad en su acceso en algunas zonas del país?
Aceptabilidad colegas	¿Considera que esta molécula sería fácilmente aceptada por sus colegas?
Aceptabilidad pacientes	¿Considera que esta molécula sería fácilmente aceptada por los pacientes?
Factibilidad	¿Considera que es factible implementar fácilmente el uso de la molécula en esta indicación?

*Criterios adaptados para el proceso de priorización en el contexto de la presente matriz.

Para aquellas especialidades clínicas que tenían más de 10 medicamentos candidatos a UNIRS a valorar con los criterios EtD, primero se realizó una selección de las 10 tecnologías más relevantes desde el criterio clínico, las cuales fueron puntuadas por los especialistas desde la más importante hasta la menos importante. Los medicamentos candidatos a UNIRS con mayor puntaje fueron seleccionados y posteriormente valorados con los criterios EtD adaptados.

Durante esta selección se recibió retroalimentación desde los expertos que permitió la unificación de varios medicamentos candidatos a UNIRS debido a que desde el criterio clínico se consideró factible realizarlo; por ejemplo, las indicaciones relacionadas con la molécula Bevacizumab sobre Retinopatía del prematuro, Retinopatía del prematuro tipo 1 en zona 1, Retinopatía del prematuro estadio 3 con enfermedad plus en zona 1 a 2, Retinopatía del prematuro agresiva posterior, se unificaron en un solo UNIRS: “Retinopatía del prematuro”.

Grupo desarrollador de la priorización:

El grupo desarrollador estuvo conformado por 3 metodólogos pertenecientes al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS).

Criterios de valoración del grupo desarrollador: Los criterios establecidos desde el grupo desarrollador fueron: Fuente de procedencia en la que se identificó el medicamento candidato a UNIRS (tutela y expertos en los cuales se agrupó la información proveniente de la encuesta exploratoria y el reporte de quejas departamental), Población objetivo

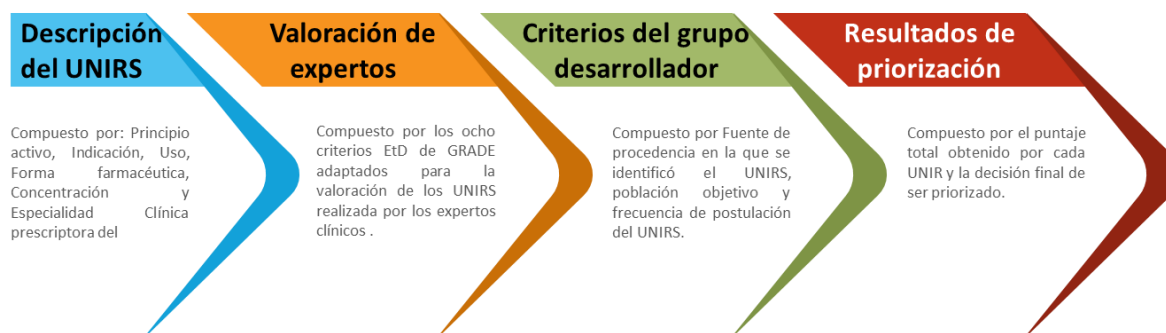
(adulta, pediátrica o ambas) y Número de veces en el que un medicamento candidato a UNIRS fue encontrado en las fuentes, el cual se denominó “frecuencia de postulación del UNIRS”.

Etapa 4. Decisión

Matriz de priorización:

Se diseñó la matriz de priorización utilizando 4 grupos de variables, descritas a continuación

Figura 1. Descripción de las variables incluidas dentro de la matriz de priorización.



Fuente: Elaboración propia

Ponderación:

Dos de los cuatro grupos de variables integrados en la matriz tuvieron una asignación y ponderación de pesos (Ver tabla 2).

Para las variables de “criterios de expertos”, se realizó una distribución igualitaria del peso entre los ocho criterios. La calificación de las respuestas de los expertos se realizó de manera directa en seis criterios e indirecta en “Alternativa terapéutica” y “Equidad, debido a que las respuestas en estos dos criterios aportaban inversamente al peso total la variable. La conversión de los pesos, en los dos criterios mencionados, se realizó de la siguiente manera:

Puntaje dado por el experto	Peso directo	Peso inverso
5	5	1
4	4	2
3	3	3

2	2	4
1	1	5

Fuente: Elaboración propia

Para las variables de “criterios de grupo desarrollador”, se realizó una distribución independiente de pesos siguiendo la combinación de variables, bajo tres escenarios:

1. Medicamentos candidatos a UNIRS identificado a través de dos fuentes, con población objetivo a adultos y niños, y postulado más de 6 veces.
2. Medicamentos candidatos a UNIRS identificado a través de solo una fuente, con una sola población objetivo, y postulado de 2 a 5 veces.
3. Medicamentos candidatos a UNIRS identificado a través de solo una fuente, con una sola población objetivo, y postulado 1 vez.

Por último, debido a que cada especialidad valoró una cantidad diferente medicamentos candidatos a UNIRS se realizó “el cálculo proporcional de participación por especialidad”, esta es una medida que permite identificar cuantos medicamentos candidatos a UNIRS fueron identificados por especialidad médica y ajustar los puntajes ponderados más altos para garantizar una representatividad y participación adecuada de cada especialidad clínica en los medicamentos candidatos a UNIRS finalmente seleccionados.

Tabla 2. Descripción de los pesos asignados a cada variable en la matriz de priorización.

Variable		Peso	% peso total
Criterios del grupo desarrollador			
Fuente de identificación	Molécula e indicación sugerida por expertos	7	60%
	Molécula e indicación solicitadas por tutela	15	
	Molécula e indicación solicitadas por tutela y sugerida por expertos	20	
Tipo de población	Adulta	7	
	Pedriátrica	15	
	Ambos	20	
Frecuencia postulación UNIRS	Una vez	6	
	De dos a cinco veces	10	
	Seis o más veces	20	
Criterios de la valoración con experto clínico			
Balance de los efectos	¿Los efectos deseables del uso de esta molécula son mayores que los efectos indeseables?	5	40%
Evidencia de los efectos	¿Conoce estudios primarios que muestren evidencia sólida sobre los efectos de esta molécula para esta indicación?	5	
Carga enfermedad	¿Qué tan relevante es la frecuencia de la enfermedad en la población general?	5	
Alternativa	¿Existen alternativas terapéuticas para la indicación propuesta?	5	

terapéutica			
Equidad	¿La inclusión de esta molécula para la indicación mencionada, puede llegar a generar problemas de inequidad en su acceso en algunas zonas del país?	5	
Aceptabilidad colegas	¿Considera que esta molécula sería fácilmente aceptada por sus colegas?	5	
Aceptabilidad pacientes	¿Considera que esta molécula sería fácilmente aceptada por los pacientes?	5	
Factibilidad	¿Considera que es factible implementar fácilmente el uso de la molécula en esta indicación?	5	

Fuente: Elaboración propia.

Análisis de la información: La información se analizó utilizando la triangulación de fuentes como técnica cualitativa (5), y la descripción de variables cuantitativas en medidas de frecuencia y valores absolutos. Todos los análisis fueron realizados en el programa Excel®.

Consideraciones éticas: Los expertos clínicos convocados en la etapa de valoración, aceptaron participar de manera libre y voluntaria. Cada experto clínico y metodológico realizó declaración de conflicto de interés.

3. Resultados

3.1 Fase 1: Encuesta exploratoria a Sociedades Científicas

La encuesta en línea obtuvo 353 entradas de las diferentes sociedades, las especialidades que recibieron mayor número de postulaciones fueron neurología (17%), dermatología (11,9%), cardiología (9%), ginecología (8,2%) y oftalmología (7,9%), la información completa se muestra en el anexo 3. Las moléculas con mayor postulación fueron rituximab (n=34, 9,6%), seguido por cannabidiol (n=20, 5,6%), clopidogrel (n=17, 4,7%), tacrolimus (n=15, 4,1%) bevacizumab (n=13, 3,6%) y micofenolato de mofetilo (n=13, 3,6%) para varias indicaciones.

3.2 Fase 2: Diligenciamiento de matriz de priorización y panel de expertos

En total 411 candidatos a UNIRS fueron identificados, el 11,6% (n= 48) proveniente de acciones de tutela (ver anexo 3), el 85,8% (n=353) de la encuesta exploratoria, y el 2,4% (n=10) del reporte de quejas departamental. Los resultados anteriores corresponden al número total de medicamentos sin considerar posibles duplicados. Desde el diagrama de pareto 120 UNIRS fueron seleccionados, de los cuales el 20,8% (n=25) pertenecieron a la especialidad de Nefrología, el 35,8% (n=43) a Oftalmología, el 10,8% (n=13) Endocrinología, el 13,3 % (n=16) Hematología, el 12,5% (n=15) a Oncología y el 6,6%

(n=8) a Oncohematología. De los cuales el 71,6% (n=86) fueron contextualmente viables. De estos, el 29% (n=25) estuvieron indicados para población adulta, el 19,7% (n=17) para población pediátrica, y el 51,1% (n=44) para ambos.

Resultados de la selección de UNIRS antes de la valoración:

Las especialidades de Nefrología, Oftalmología y Hematología, realizaron un proceso de selección previo debido a que tenían 16, 19, y 14 candidatos a UNIRS respectivamente; los expertos clínicos asignaron un puesto a los candidatos a UNIRS entre muy importante y menos importante por cada especialidad; los 10 candidatos a UNIRS que tuvieron mayor acuerdo de importancia entre los especialistas fueron finalmente seleccionados para valoración utilizando los criterios EtD de GRADE adaptados. Los resultados de la selección inicial se encuentran disponibles en la Tabla 3 y 4.

Tabla 3. Resultados de los candidatos a UNIRS seleccionados por las especialidades de Nefrología, Oftalmología y Hematología para ser valorados con los Criterios EtD de GRADE adaptados.

UNIRS seleccionados	
UNIRS	% acuerdo obtenido
<i>Especialidad de Nefrología</i>	
Micofenolato mofetil para Nefritis lúpica clase III, IV, V esquema de inducción en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	83
Rituximab para Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no hayan respondido al tratamiento inicial, y persistan con síndrome nefrótico en adultos y niños (10mg/1ml equivalente a 500mg/50ml).	83
Micofenolato mofetil para Vasculitis asociada a ANCA: mantenimiento en casos de contraindicación para azatioprina o rituximab	66
Micofenolato mofetil para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	66
Tacrolimus para Nefritis lúpica refractaria en adultos (Tabletas, 1 y 3 mg).	66
Tacrolimus para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Cápsulas 0,5-1 y 5mg).	66
Rituximab para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos.	66
Micofenolato mofetil como Tratamiento de vasculitis asociada a ANCA generalizada no severa en adultos (Tableta).	66
Tacrolimus para Glomerulopatía membranosa refractaria en adultos y niños (Cápsulas).	50
<i>Especialidad de Oftalmología</i>	
Bevacizumab para Membrana Neovascular coroidea miópica en adultos y niños (Inyección intravítrea).	100
Bevacizumab para Oclusiones venosas en adultos y niños (Inyección intravítrea).	100
Ranibizumab para Retinopatía de la prematuridad en Pediatría (Ampollas).	88
Bevacizumab para Edema Macular Diabético, en adultos y niños (Inyección intravítrea).	86
Bevacizumab para Retinopatía del prematuro en Pediatría (Ampollas).	86
Moxifloxacino para Profilaxis antibiótica en cirugía ocular en adultos y niños (Colirio).	74

0,50%).	
Dorzolamida para Inhibidor de la anhidrasa Carbonica como hipotensor ocular en adultos y niños (Gotas, 2%).	74
Carboximetilcelulosa para Conjuntivitis alérgica en adultos y niños (Gotas, 0.5%).	69
Bevacizumab para Control de procesos de neovascularización a nivel de superficie ocular o intraocular en adultos y niños (Ampolla).	54
<i>Especialidad de Hematología</i>	
Rituximab para Purpura trombocitopenica inmune en adultos y niños (Ampolla, 500 mg).	100
Bortezomib para Amiloidosis sistémica en adultos (vial, 3.5 mg).	100
Bendamustine para Linfoma de Hodgkin recaído o refractario a 2 o más líneas en adultos (Vial, 100 mg).	90
Bortezomib para Linfoma Plasmabástico en adultos (vial, 3.5 mg).	80
Rituximab para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión (esteroides y/o inmunosupresores) en adultos y niños (vial, 100 y 500 mg).	70
Rituximab para Leucemia de células vellosas en recaída o refractaria a análogos de purina en adultos (Vial, 500 mg).	70
Factor VIIa recombinante para Profilaxis de deficiencia severa de factor VII, con historia de sangrados mayores que amenacen la vida en adultos y niños (Polvo Liofilizado, 1 y 2 mg).	60

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4. Resultados de los candidatos a UNIRS eliminados por las especialidades de Nefrología, Oftalmología y Hematología para ser valorados con los Criterios EtD de GRADE adaptados.

UNIRS eliminados	
UNIRS	% acuerdo obtenido
<i>Especialidad de Nefrología</i>	
Rituximab para Recaída en el post trasplante renal de glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Actualmente se utiliza plasmaferesis, pero con mediana respuesta en adultos y niños (vial 100 mg/10 ml y 500 mg/50 ml).	33
Micofenolato mofetil para Síndrome nefrótico en adultos y niños (Tableta de liberación no modificada, 500mg).	16
Inmunoglobulina Humana Normal IgG para el Manejo del rechazo agudo del trasplante renal, inducción en receptores de alto riesgo inmunológico, desensibilización de receptores en Adultos (Frasco, 50 ml contiene 5 g IGG).	16
Micofenolato mofetil para Glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa en adultos y niños (Tableta de liberación no modificada, 500mg).	16
Micofenolato mofetil para Glomerulopatía membranosa refractaria en adultos (Tableta).	16
Micofenolato mofetil para Nefritis lúpica clase III, IV; V esquema de mantenimiento en adultos (Tableta).	Retirada por identificarse en registro sanitario INVIMA*
<i>Especialidad de Oftalmología</i>	
Tacrolimus para Queratoconjuntivitis y ojo seco en adultos y niños.	35
Nepafenaco para Iridociclitis aguda y subaguda en adultos y niños (Suspensión, 1mg/1ml).	33
Micofenolato mofetil para Panuveitis o uveitis posterior no infecciosa en adultos y niños (Tableta, 500 mg).	32
Mitomicina C como antifibrótico en trabeculectomía, en pacientes adultos y niños, polvo liofilizado para inyección 20 mg	25
Sirolimus para Linfangiomatosis Orbitaria en adultos y niños (Tabletas/ Solución oral, 0.5, 1, 2mg).	22

5-Fluoruracilo como antifibrótico en trabeculectomía en adultos y niños ,solución inyectable 500mg/10 ml	18
Rituximab para Escleritis refractaria panuveitis severa refractaria a tratamiento en adultos (Vial, 500 mg/50 ml).	18
Tocilizumab para Otros trastornos de la órbita en adultos y niños(Orbitopatía tiroidea) (20mg/1ml).	13
Tocilizumab para Neuritis óptica alternante recurrente crónica – seropositiva para anticuerpos anti-MOG en adultos y niños (20mg/1ml).	11
Rituximab para Neuromielitis óptica en adultos (Vial, 500mg en 50cc).	Retirada por identificarse en lista de medicamentos UNIRS
Especialidad de Hematología	
Lenalidomida para Linfomas No Hodgkin tanto en primera línea como en recaída o en enfermedad refractaria en adultos (Cápsulas).	50
Lenalidomida para Linfomas Hodgkin tanto en primera línea como en recaída o en enfermedad refractaria en adultos (Cápsulas 5,10,15,25 mg).	50
Rituximab para Defecto de la coagulación, no especificado en adultos y niños (10mg/1ml).	50
Bevacizumab para Síndrome de Osler Weber Rendu (telangiectasia hereditaria) en adultos y niños (Polvo liofilizado para reconstituir, 100mg y 400 mg).	40
Venetoclax para Leucemia Mieloide aguda refractaria, recaída y en mayores de 65 años no candidatos a otra terapia estándares (Tableta, 50 mg, 100 mg).	Retirada por sugerencia del panel de expertos
Venetoclax para Mieloma múltiple en adultos y niños (Tableta, 100mg).	
Rituximab para Anemia hemolítica autoinmune recaída o refractaria a esteroides en adultos (Vial, 500 mg).	Retirada por identificarse en lista de medicamentos UNIRS

*Resultados obtenidos durante doble chequeo de verificación en la base de datos del registro sanitario INVIMA.

Resultados de la valoración de expertos:

Después de la selección inicial, todas las especialidades realizaron la valoración de cada medicamento candidato a UNIRS utilizando los criterios EtD de GRADE adaptados; Endocrinología valoró siete, Hematología valoró ocho, Oncología y Oncohematología valoraron nueve cada uno, y Nefrología y Oftalmología valoraron diez cada uno. Los resultados completos se encuentran disponibles en la Tabla 5. En total el panel de expertos estuvo conformado en la selección inicial por 75 clínicos, y en la valoración de criterios EtD por 59 expertos.

Tabla 5. Resultados de la valoración de expertos con Criterios EtD de GRADE adaptados.

UNIRS	Balance efectos	Evidencia efectos	Carga enf.	AT*	Equidad	Acept. Coleg a	Acept. Paciente	Facti.
<i>Especialidad de Endocrinología</i>								
Vitamina D para Procesos infecciosos virales y bacterianos en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	3	1,6	4,3	1	3	2,3	3	1,6
Vitamina D para Trastornos Inmunidad Humoral en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	3	1,3	3,3	1	3	2,3	3,3	2
Vitamina D para Procesos autoinmunes en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	2,6	1,3	3,6	1	3	3	3,3	1,6
Pamoato de triptorelina para Disforia de género en Pediatría (Solución, 3,75 - 11,25 y 22,5 mg).	4	3	3	2	2	4	4,6	3,3
Lenalidomida para Síndrome de POEMS en adultos y niños (Cápsula de liberación no modificada 25mg).	3,6	2,3	2	4	3	3,6	3,6	3
Semaglutida para Diabetes mellitus tipo 2 (paciente sin administración de metformina) en adultos y niños (1,34mg/1ml).	4	3,3	4,6	1	1	4	4	2,6
Testosterona enantato para Trastorno de la identidad de género en adultos y niños (250mg/1ml).	4,3	4,6	3	3	4	3,3	5	4,3
<i>Especialidad de Oncología</i>								
Atezolizumab para Tumor maligno de la mama, parte no especificada en adultos (60mg/1ml).	4,4	4	3,8	3	3	4	4,4	3,8
Bevacizumab Hemangioendotelioma pseudomiotenico metastásico a sistema nervioso central en adultos y niños.	4	3,2	2,4	4	3	3,6	3,8	4
Doxorubicina clorhidrato para Tumor maligno del endometrio en adultos (Suspensión, 2mg/1ml).	4,8	4,6	4	3	3	5	5	5
Etopósido para Rabdomiosarcoma embrionario temporal izquierdo parafaríngeo, maxilar superior en adultos y niños (20mg/1ml).	4,4	3,8	2,8	4	3	4,8	5	5
Imatinib para Melanoma mucosa vagina estadio IV compromiso pulmonar en adultos y niños (Tableta, 400mg).	4	4	2,8	3	3	4,4	4,4	4,4
Melfalan para Tumor maligno de la retina en adultos y niños (50mg/1U).	3,8	2,2	2,4	4	3	3,4	3,6	3,6
Topotecan para Tumor maligno	3,8	3	2,4	4	3	3,4	3,6	3,4

de la retina en adultos y niños (4mg/1U).								
Trastuzumab emtansina para Carcinoma de mama no metastásico en adultos (160mg/1U).	4,4	4,8	4,2	3	2	4,8	4,8	4,6
Especialidad de Oncohematología								
Isotretinoína para pacientes pediátricos con neuroblastoma (Tableta, 10 MG/UI, 20 MG/UI, 30 MG/UI).	4,2	4,4	2,8	5	5	4,4	4,2	4,2
Irinotecan para Rabdomiosarcoma en Pediatría (Otras soluciones, 20mg/1ml).	3,4	3,8	3,2	4	5	3,6	4	4
Irinotecan para Tumores sólidos en recaída en Pediatría (Otras soluciones, 20mg/1ml).	3,8	3,8	3,4	3	4	4,4	4,2	4,4
Dasatinib para Leucemia linfoblástica aguda filadelfia positiva en primera o segunda línea en combinación con quimioterapia en niños (Tableta de liberación no modificada, 100mg/1UI).	4,4	4,4	2,8	3	4	4,2	4	4
Bevacizumab para Tumores sólidos en recaída en Pediatría (Concentrado para solución para infusión, 400 mg/16 ml).	4	3,2	2,8	4	4	3,6	3,8	3,6
Micofenolato mofetil para Profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en Pediatría (Tableta, 500 mg).	3,4	3,4	2,4	3	5	3,6	3,6	3,6
Dexrazoxano cardioprotector en paciente tratado con doxorubicina en Pediatría (500mg/1U).	3,8	3,4	3,6	5	5	3,8	4	3,8
Vincristina para Hepatoblastoma en pediatría (Solución inyectable, 1 MG/ML).	4,4	4,2	2,8	4	5	4,6	4,6	4,6
Etopósido para Retinoblastoma en Pediatría (IV, 200MG/1mL).	5	5	3	4	5	5	5	5
Especialidad de Hematología								
Rituximab para Púrpura trombocitopenica inmune en adultos y niños (Ampolla, 500 mg).	3,7	3,3	3,3	3	5	4,7	4,3	4,7
Rituximab para Leucemia de células vellosas en recaída o refractaria a análogos de purina en adultos (Vial, 500 mg).	3,7	4	2,7	4	5	4,7	5	4,7
Bendamustine para Linfoma de Hodgkin recaído o refractario a 2 o más líneas en adultos (Vial, 100 mg).	3,7	4	3,7	3	5	4,7	4,7	5
Bortezomib para Amiloidosis sistémica en adultos (vial, 3.5 mg).	4	4,7	3	4	5	4,7	5	5
Bortezomib para Linfoma Plasmablastico en adultos (vial,	3,7	4,7	2,3	5	5	5	4,7	5

3.5 mg).								
Rituximab para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión (esteroides y/o inmunosupresores) en adultos y niños (vial, 100 y 500 mg).	4	3,7	2,3	4	5	5	5	5
Factor VIIa recombinante para Profilaxis de deficiencia severa de factor VII, con historia de sangrados mayores que amenacen la vida en adultos y niños (Polvo Liofilizado, 1 y 2 mg).	3,7	3,7	2,3	5	4	5	5	4,7
Especialidad de Nefrología								
Tacrolimus para Glomerulopatía membranosa refractaria en adultos y niños (Cápsulas).	3	3	4	4	2	4	5	4,5
Tacrolimus para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Cápsulas 0,5-1 y 5mg).	4	4	3,5	4	4	4,5	4,5	4,5
Micofenolato mofetil para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	3,5	2	3,5	3	4	2,5	4	3
Micofenolato mofetil como Tratamiento de vasculitis asociada a ANCA generalizada no severa en adultos (Tableta).	4,5	3	3,5	4	4	3,5	4	4
Micofenolato mofetil para Vasculitis asociada a ANCA: mantenimiento en casos de contraindicación para azatioprina o rituximab	4,5	3	2,5	3	4	3,5	4	3,5
Micofenolato mofetil para Nefritis lúpica clase III, IV, V esquema de inducción en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	5	5	5	4	4	5	5	5
Rituximab para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos.	3	3	4	3	3	4	3,5	3,5
Tacrolimus para Nefritis lúpica refractaria en adultos (Tabletas, 1 y 3 mg).	4,5	3,5	4	3	4	3,5	3,5	3,5
Rituximab para Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no hayan respondido al tratamiento inicial, y persistan con síndrome nefrótico. en adultos y niños (10mg/1ml equivalente a 500mg/50ml).	4,5	3,5	3	4	4	4,5	4,5	4
Especialidad de Oftalmología								
Bevacizumab para Membrana Neovascular corioidea miópica en adultos y niños (Inyección	4,5	4,0	3,8	3	5	4,6	4,7	4,7

intravitrea).								
Bevacizumab para Oclusiones venosas en adultos y niños (Inyección intravitrea).	4,7	4,5	4,1	3	5	4,7	4,8	4,6
Bevacizumab para Edema Macular Diabético, en adultos y niños (Inyección intravitrea).	4,7	4,7	4,4	3	5	4,6	4,7	4,5
Bevacizumab para Retinopatía del prematuro con enfermedad agresiva posterior en Pediatría (Ampolla).	4,7	4,8	4,2	3	5	4,8	4,8	4,8
Carboximetilcelulosa para Conjuntivitis alérgica en adultos y niños (Gotas, 0.5%).	4,6	4,3	4,4	3	4	4,6	4,6	4,6
Ranibizumab para Retinopatía de la prematuridad en Pediatría (Ampolla, 10 mg/ml).	4,8	4,7	4,3	3	4	4,9	5,0	4,8
Moxifloxacino para Profilaxis antibiótica en cirugía ocular en adultos y niños (Colirio, 0,50%).	4,7	4,5	4,1	3	4	4,8	4,9	4,9
Dorzolamida para Inhibidor de la anhidrasa Carbonica en adultos y niños (Gotas, 2%).	4,7	4,9	4,1	3	5	4,9	4,9	4,9
Bevacizumab para Control de procesos de neovascularización a nivel de superficie ocular o intraocular en adultos y niños (Frasco ampolla).	4,6	4,5	3,8	4	5	4,8	4,9	4,8
*Convenciones: Enf. = Enfermedad; AT = Alternativa terapéutica; Acept. = Aceptabilidad; Facti. Factibilidad;								

Figura 2. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Endocrinología.

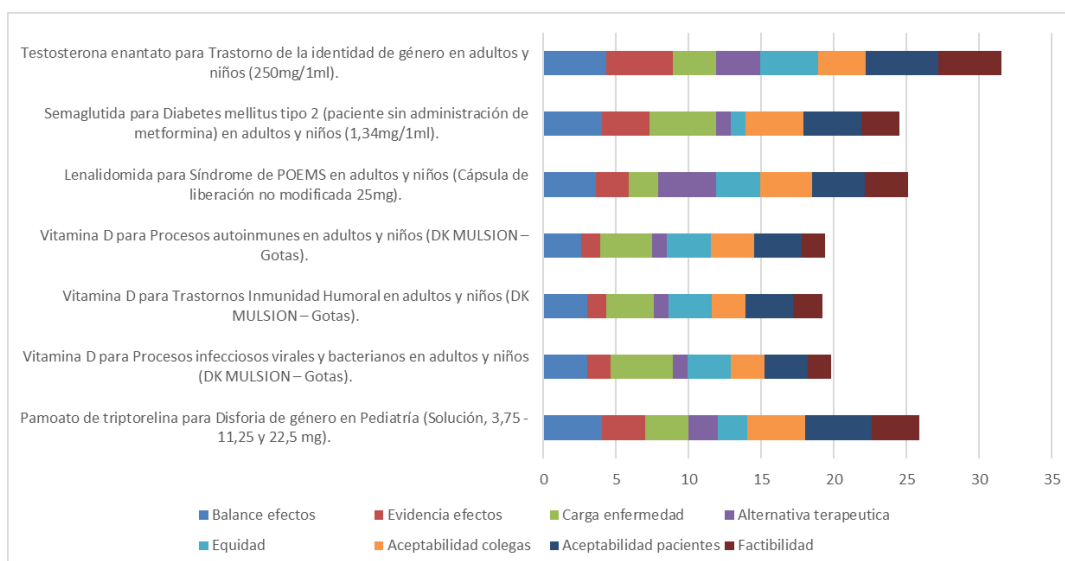


Figura 3. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Oncología.

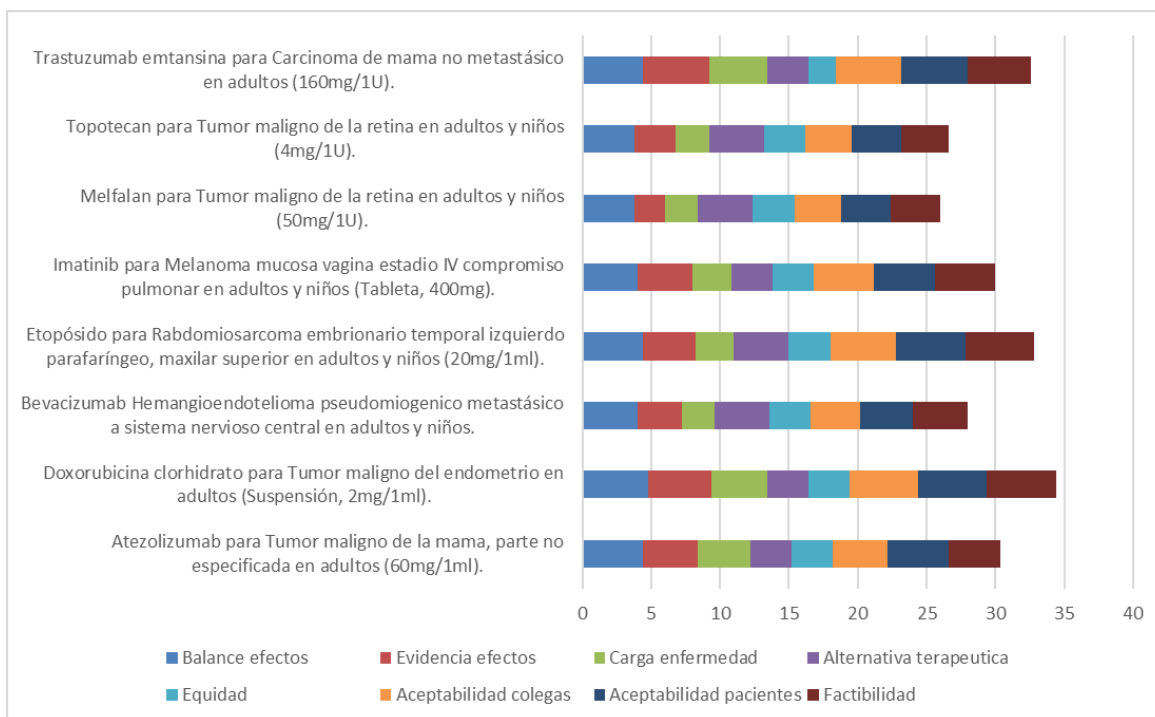


Figura 4. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Oncohematología.

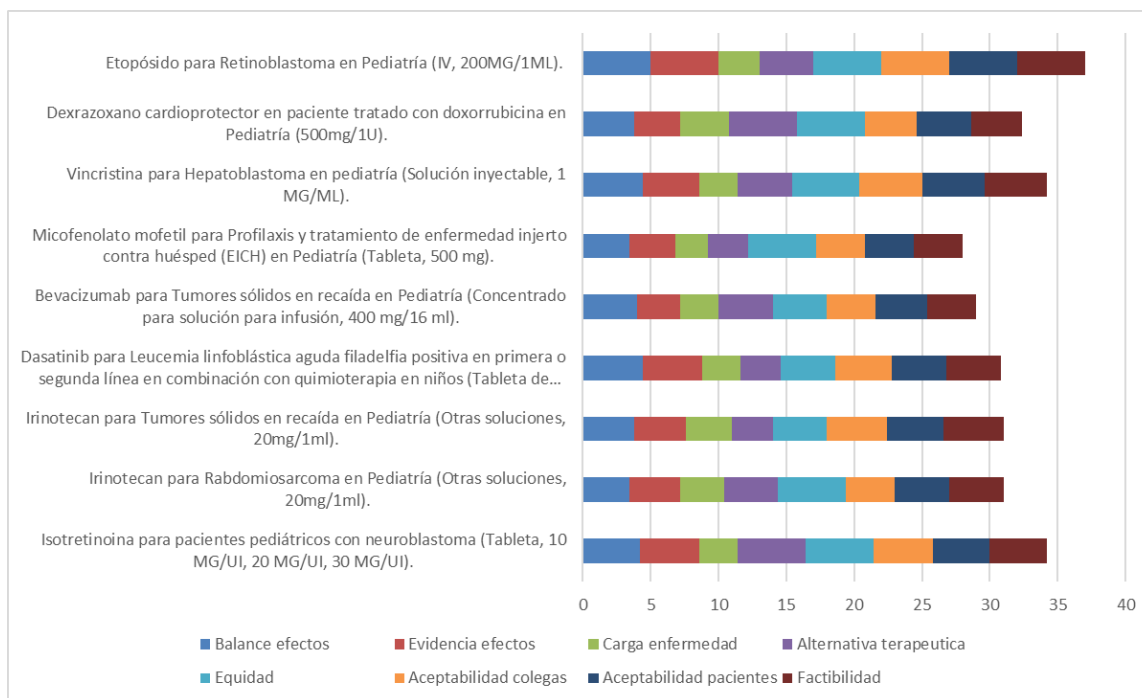


Figura 5. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Hematología.

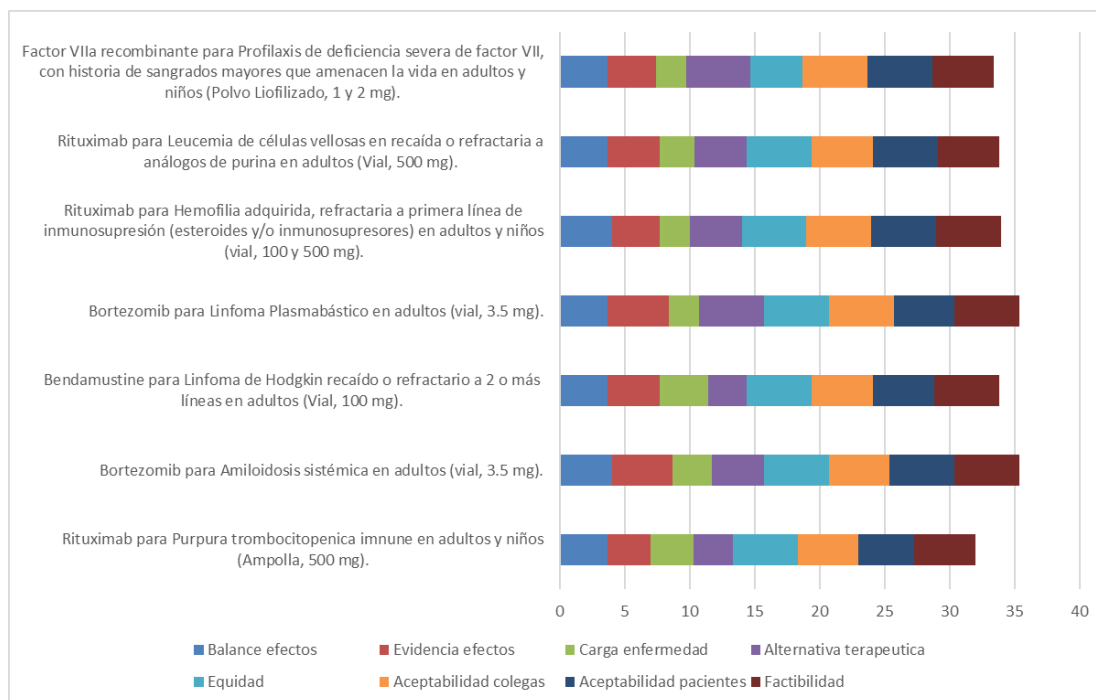


Figura 6. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Nefrología.

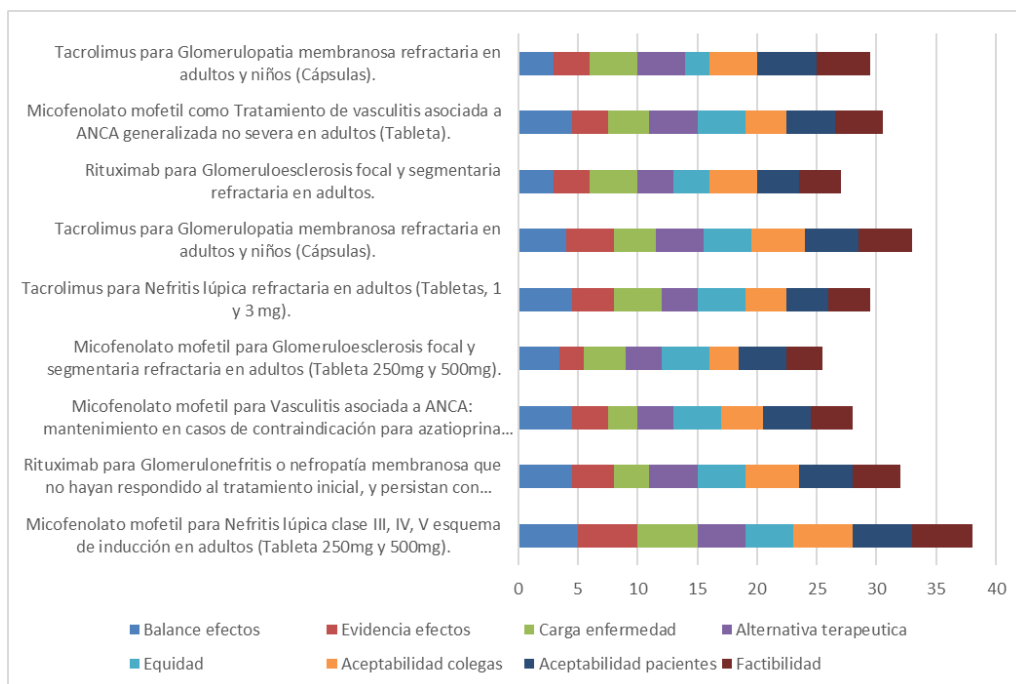
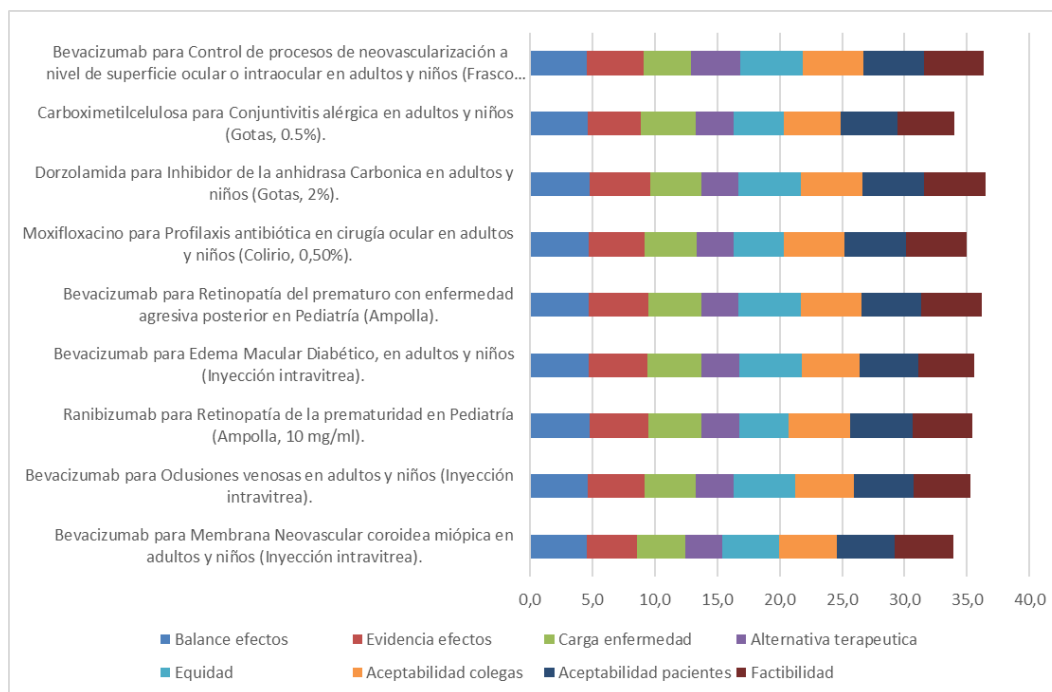


Figura 7. Distribución de los puntajes obtenidos en la valoración de expertos de la especialidad de Oftalmología.



Resultados de la valoración criterios del grupo desarrollador:

Paralelamente a la valoración de expertos, se realizó la valoración de los criterios del grupo desarrollador. Los resultados ponderados se muestran a continuación:

Tabla 6. Resultados ponderados de la valoración de los criterios del grupo desarrollador.

UNIRS	Fuente	Población	Frecuencia Postulación	% por especialidad*
Especialidad de Endocrinología				
Vitamina D para Procesos infecciosos virales y bacterianos en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	7	20	6	1,73
Vitamina D para Trastornos Inmunidad Humoral en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	7	20	6	
Vitamina D para Procesos autoinmunes en adultos y niños (DK MULSION – Gotas).	7	20	6	
Pamoato de triptorelina para Disforia de género en Pediatría (Solución, 3,75 - 11,25 y 22,5 mg).	7	15	6	
Lenalidomida para Síndrome de POEMS en adultos y niños (Cápsula de liberación no modificada 25mg).	15	20	6	
Semaglutida para Diabetes mellitus tipo 2 (paciente sin administración de metformina) en adultos y niños (1,34mg/1ml).	15	20	6	
Testosterona enantato para Trastorno de la identidad de género en adultos y niños (250mg/1ml).	15	20	6	
Especialidad de Oncología				

Atezolizumab para Tumor maligno de la mama, parte no especificada en adultos (60mg/1ml).	15	7	6	2,00
Bevacizumab Hemangioendotelioma pseudomiogenico metastásico a sistema nervioso central en adultos y niños.	7	20	6	
Doxorubicina clorhidrato para Tumor maligno del endometrio en adultos (Suspensión, 2mg/1ml).	15	7	6	
Etopósido para Rabdomiosarcoma embrionario temporal izquierdo parafaríngeo, maxilar superior en adultos y niños (20mg/1ml).	15	20	6	
Imatinib para Melanoma mucosa vagina estadio IV compromiso pulmonar en adultos y niños (Tableta, 400mg).	15	20	6	
Melfalan para Tumor maligno de la retina en adultos y niños (50mg/1U).	15	20	6	
Topotecan para Tumor maligno de la retina en adultos y niños (4mg/1U).	15	20	6	
Trastuzumab emtansina para Carcinoma de mama no metastásico en adultos (160mg/1U).	15	7	6	
Especialidad de Oncohematología				
Isotretinoína para pacientes pediátricos con neuroblastoma (Tableta, 10 MG/UI, 20 MG/UI, 30 MG/UI).	7	15	6	1,07
Irinotecan para Rabdomiosarcoma en Pediatría (Otras soluciones, 20mg/1ml).	7	15	6	
Irinotecan para Tumores sólidos en recaída en Pediatría (Otras soluciones, 20mg/1ml).	7	15	6	
Dasatinib para Leucemia linfoblástica aguda filadelfia positiva en primera o segunda línea en combinación con quimioterapia en niños (Tableta de liberación no modificada, 100mg/1UI).	7	15	6	
Bevacizumab para Tumores sólidos en recaída en Pediatría (Concentrado para solución para infusión, 400 mg/16 ml).	7	15	6	
Micofenolato mofetil para Profilaxis y tratamiento de enfermedad injerto contra huésped (EICH) en Pediatría (Tableta, 500 mg).	7	15	6	
Dexrazoxano cardioprotector en paciente tratado con doxorubicina en Pediatría (500mg/1U).	15	15	6	
Vincristina para Hepatoblastoma en pediatría (Solución inyectable, 1 MG/ML).	7	15	6	
Etopósido para Retinoblastoma en Pediatría (IV, 200MG/1ML).	7	15	6	
Especialidad de Hematología				
Rituximab para Purpura trombocitopenica inmune en adultos y niños (Ampolla, 500 mg).	7	20	10	2,13
Rituximab para Leucemia de células vellosas en recaída o refractaria a análogos de purina en adultos (Vial, 500 mg).	7	7	6	
Bendamustine para Linfoma de Hodgkin recaído o refractario a 2 o más líneas en adultos (Vial, 100 mg).	7	7	6	
Bortezomib para Amiloidosis sistémica en adultos (vial, 3.5 mg).	7	7	6	
Bortezomib para Linfoma Plasmabástico en adultos (vial, 3.5 mg).	7	7	6	
Rituximab para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión (esteroides y/o inmunosupresores) en adultos y niños (vial, 100 y 500 mg).	7	20	6	
Factor VIIa recombinante para Profilaxis de deficiencia severa de factor VII, con historia de sangrados mayores que amenacen la vida en adultos y niños (Polvo Liofilizado, 1 y 2 mg).	7	20	6	
Especialidad de Nefrología				
Tacrolimus para Glomerulopatía membranosa refractaria en adultos y niños (Cápsulas).	7	20	6	3,33
Tacrolimus para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Cápsulas 0,5-1 y 5mg).	7	7	6	
Micofenolato mofetil para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	7	7	6	
Micofenolato mofetil como Tratamiento de vasculitis asociada a	7	7	6	

ANCA generalizada no severa en adultos (Tableta).				
Micofenolato mofetil para Vasculitis asociada a ANCA: mantenimiento en casos de contraindicación para azatioprina o rituximab	7	7	6	
Micofenolato mofetil para Nefritis lúpica clase III, IV, V esquema de inducción en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	7	7	6	
Rituximab para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos.	7	7	6	
Tacrolimus para Nefritis lúpica refractaria en adultos (Tabletas, 1 y 3 mg).	7	7	10	
Rituximab para Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no hayan respondido al tratamiento inicial, y persistan con síndrome nefrótico. en adultos y niños (10mg/1ml equivalente a 500mg/50ml).	20	20	20	
<i>Especialidad de Oftalmología</i>				
Bevacizumab para Membrana Neovascular coroidea miópica en adultos y niños (Inyección intravítrea).	7	20	10	
Bevacizumab para Oclusiones venosas en adultos y niños (Inyección intravítrea).	7	20	6	
Bevacizumab para Edema Macular Diabético, en adultos y niños (Inyección intravítrea).	7	20	6	
Bevacizumab para Retinopatía del prematuro con enfermedad agresiva posterior en Pediatría (Ampolla).	7	15	20	
Carboximetilcelulosa para Conjuntivitis alérgica en adultos y niños (Gotas, 0.5%).	7	20	6	
Ranibizumab para Retinopatía de la prematuridad en Pediatría (Ampolla, 10 mg/ml).	7	15	20	
Moxifloxacino para Profilaxis antibiótica en cirugía ocular en adultos y niños (Colirio, 0,50%).	7	20	6	
Dorzolamida para Inhibidor de la anhidrasa Carbonica en adultos y niños (Gotas, 2%).	7	20	10	
Bevacizumab para Control de procesos de neovascularización a nivel de superficie ocular o intraocular en adultos y niños (Frasco ampolla).	7	20	6	5,73

Figura 9. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Endocrinología.

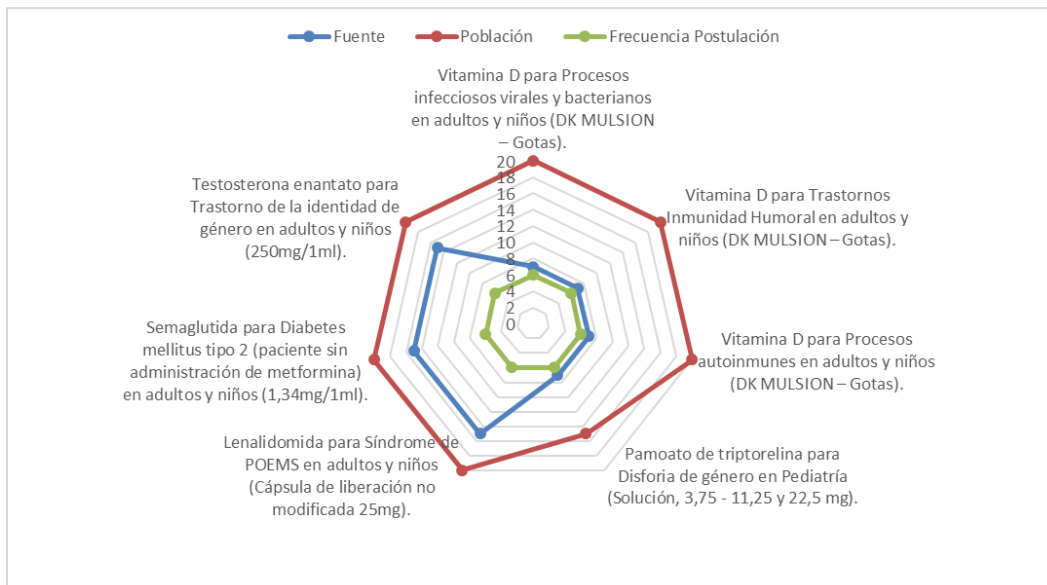


Figura 10. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Oncología.

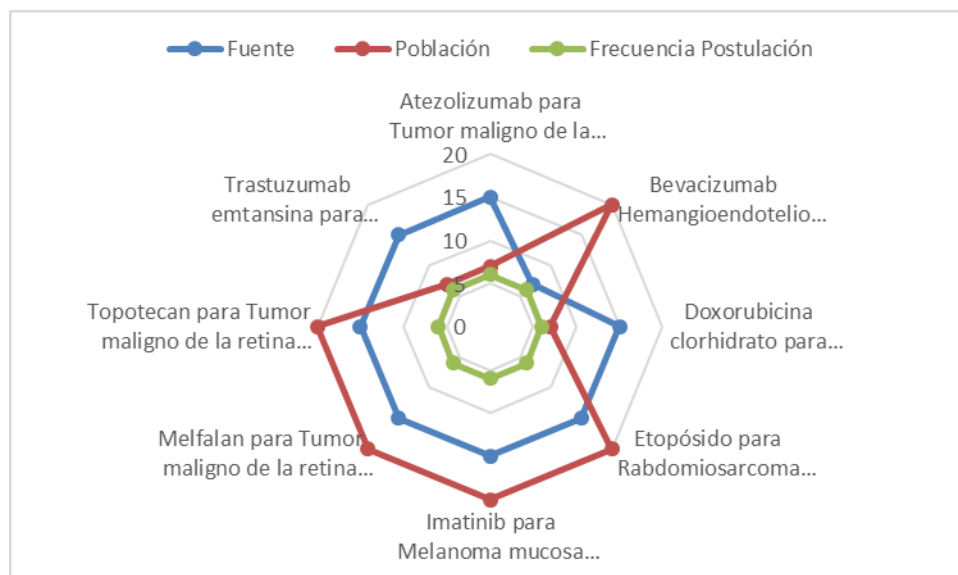


Figura 11. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Oncohematología.

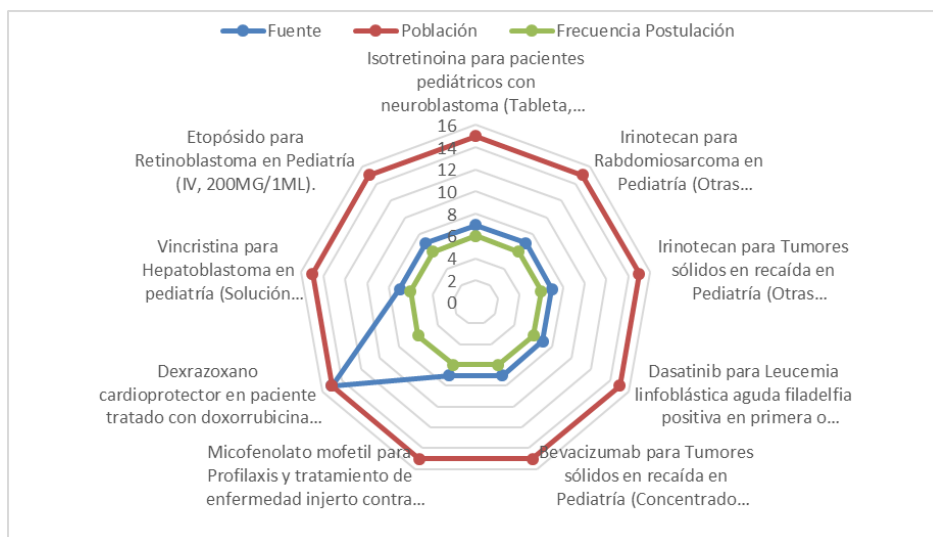


Figura 12. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Hematología.

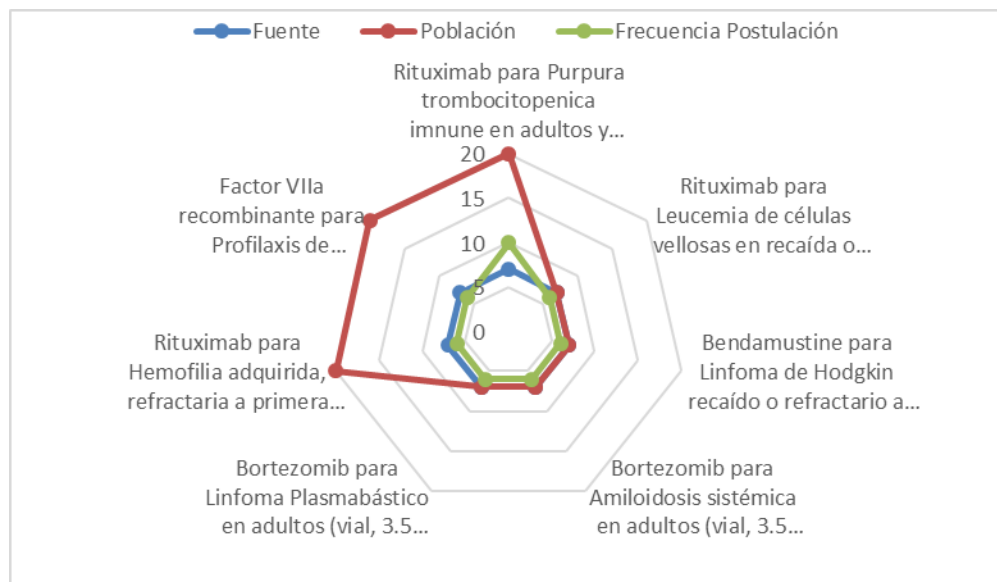


Figura 13. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Nefrología.

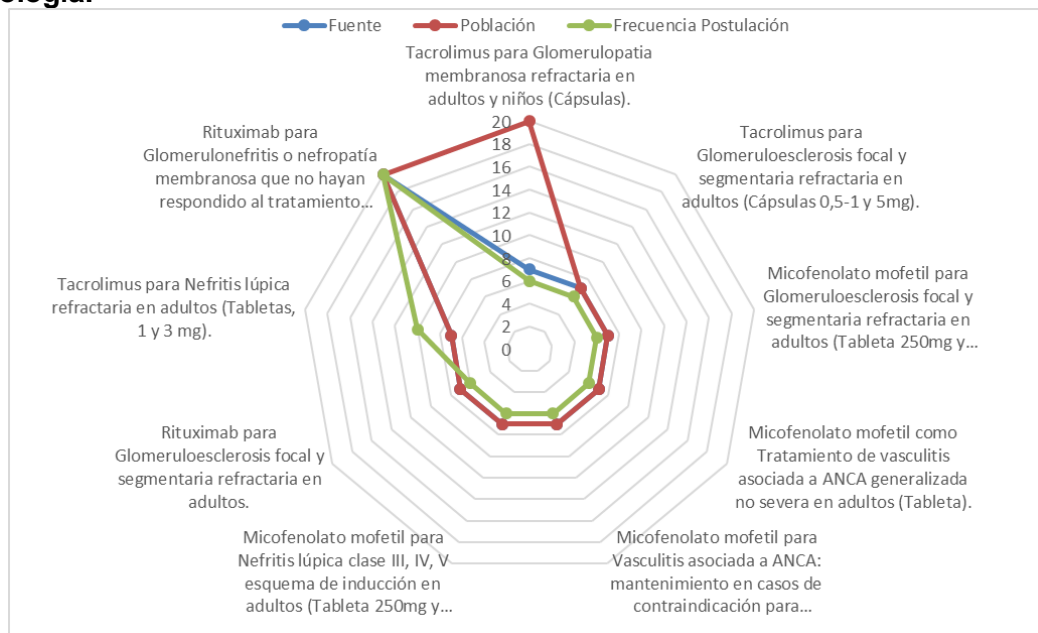
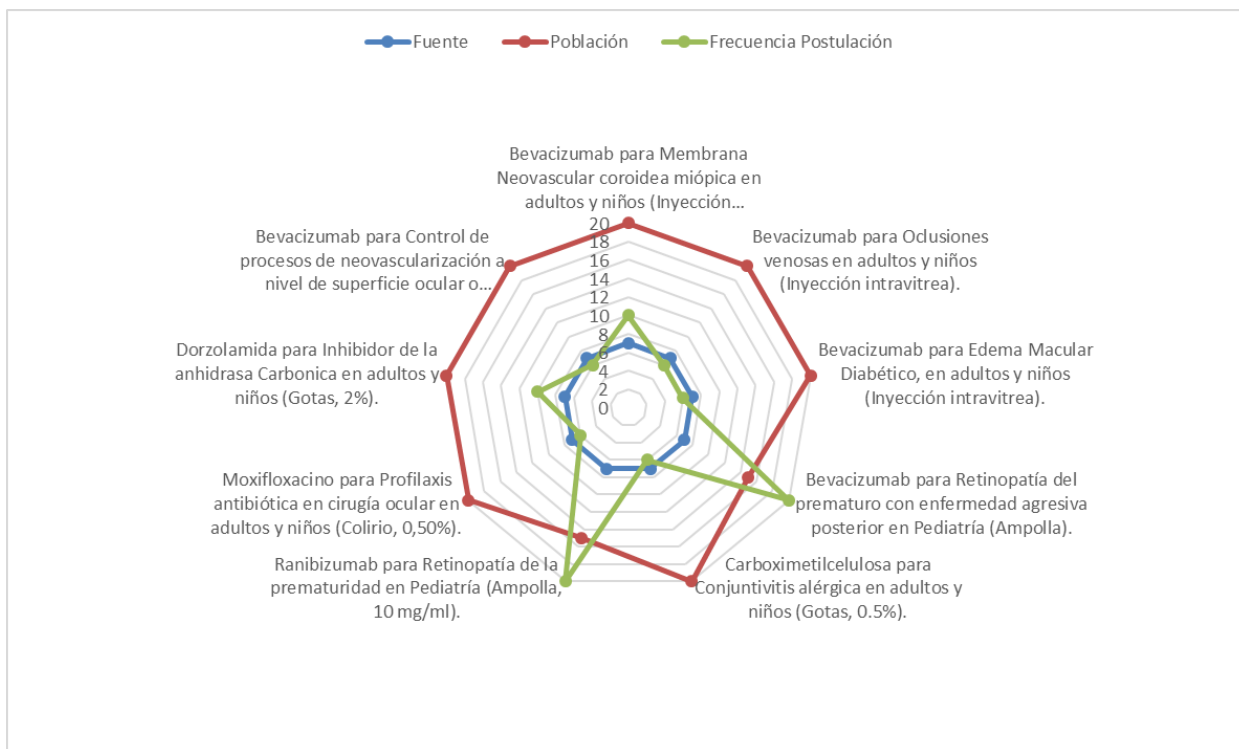


Figura 14. Resultados de la valoración de criterios del grupo desarrollador para Oftalmología.



Medicamentos candidatos a UNIRS priorizados:

De acuerdo a los resultados ponderados obtenidos se priorizaron aquellos candidatos a UNIRS con el puntaje más alto, los cuales fueron ajustados por el porcentaje de participación de especialidad. A continuación, se describen los dieciséis candidatos a medicamentos UNIRS priorizados para la búsqueda y valoración de la evidencia:

ID	UNIRS	Especialidad clínica	Puntaje total ponderado
1	Lenalidomida para Síndrome de POEMS en adultos y niños (Cápsula de liberación no modificada 25mg).	Endocrinología	66,1
2	Testosterona enantato para Trastorno de la identidad de género en adultos y niños (250mg/1ml).	Endocrinología	72,5
3	Etopósido para Rbdomiosarcoma embrionario temporal izquierdo parafaríngeo, maxilar superior en adultos y niños (20mg/1ml).	Oncología	73,8
4	Imatinib para melanoma mucosa vagina estadio IV compromiso pulmonar en niños y adultos (Tableta 400mg)	Oncología	71
5	Dexrazoxano cardioprotector en paciente tratado con doxorubicina en Pediatría (500mg/1U).	Oncohematología	68,4
6	Rituximab para Púrpura trombocitopenica inmune en adultos y niños (Ampolla, 500 mg).	Hematología	69
7	Rituximab para Hemofilia adquirida, refractaria a primera línea de inmunosupresión (esteroides y/o inmunosupresores) en adultos y niños (vial, 100 y 500 mg).	Hematología	67
8	Tacrolimus para Nefritis lúpica refractaria en adultos (Tabletas 1 y 3 mg)	Nefrología	53,5
9	Micofenolato mofetil para Nefritis lúpica clase III, IV, V esquema de inducción en adultos (Tableta 250mg y 500mg).	Nefrología	58
10	Rituximab para Glomerulonefritis o nefropatía membranosa que no hayan respondido al tratamiento inicial, y persistan con síndrome nefrótico. en adultos y niños (10mg/1ml equivalente a 500mg/50ml).	Nefrología	92
11	Tacrolimus para Glomeruloesclerosis focal y segmentaria refractaria en adultos (Cápsulas 0,5-1 y 5mg).	Nefrología	62,5
12	Bevacizumab para Membrana Neovascular coroidea miópica en adultos y niños (Inyección intravítrea).	Oftalmología	70,9
13	Ranibizumab para Retinopatía de la prematuridad en Pediatría (Ampolla, 10 mg/ml).	Oftalmología	77,4
14	Bevacizumab para Retinopatía del prematuro con enfermedad agresiva posterior en Pediatría (Ampolla).	Oftalmología	78,2
15	Bevacizumab para Edema Macular Diabético en adultos y niños (inyección intravítrea)	Oftalmología	68,6
16	Bevacizumab para oclusiones venosas en adultos y niños (Inyección intravítrea)	Oftalmología	68,3
<p><i>Aclaraciones sobre los resultados:</i></p> <p><i>Bevacizumab para el control de procesos de neovascularización a nivel de superficie ocular o intraocular y Dorzolamida como inhibidor de la anhidrasa Carbonica, tuvieron mayores puntajes que los UNIRS N° 15 y 16 finalmente seleccionados, sin embargo, se eliminaron de priorización debido a que para el primero la indicación se encuentra aprobada dentro de la base actualizada del INVIMA y para el segundo la indicación es demasiado amplia y no permite construir una adecuada estrategia de búsqueda sistemática.</i></p>			

4. Consideraciones adicionales y limitaciones

La encuesta exploratoria contó con una alta participación por parte de las diferentes sociedades científicas, lo cual evidenció una amplia necesidad de evaluación periódica y constante de las moléculas que podrían ser considerados medicamentos con uso no indicado en el registro sanitario y que son usados en la práctica clínica, los cuales podrían tener sustento de evidencia relevante para ser evaluados e incluidos dentro del registro sanitario.

La lista de medicamentos candidatos a UNIRS identificados vía tutela tuvieron un mayor peso en el análisis dadas las condiciones legales y trámites administrativos que conlleva el uso de las mismas, se sugiere para una próxima priorización considerar la frecuencia encontrada en la encuesta exploratoria para especialidades como neurología y dermatología.

Los medicamentos candidatos a UNIRS identificados fueron amplios y numerosos, en este ejercicio algunas moléculas pudieron ser reportadas por dos o más especialidades para una misma indicación, por lo que debido a cuestiones logísticas se seleccionó una especialidad por molécula e indicación.

Finalmente, para realizar la priorización se contó con grupo de profesionales por especialidad sin considerar específicamente las supraespecialidades, esto debido a la heterogeneidad de las moléculas y la dificultad de contar con dichos expertos dadas sus limitaciones de tiempo disponible para estar presentes en estos espacios participativos.

5. Referencias

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. ABECÉ Sobre: Medicamentos con Usos No Incluidos en Registro Sanitario – UNIRS. 2019.
2. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. J Pharmacol Pharmacother [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 13];5(2):88–92. Available from: /pmc/articles/PMC4008928/?report=abstract
3. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins L V., Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: Consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med J Aust. 2006;185(10):544–8.
4. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. [cited 2019 Aug 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i2089>
5. Heath L. Triangulation: Methodology. International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences. 2001:15901-15906. <https://doi.org/10.1016/B0-08-043076-7/00711-7>

6. Anexos

Anexo 1. Especialidades invitadas encuesta identificadora de medicamentos candidatos para uso UNIRS desde las sociedades científicas.

ID	Institución	Cargo	Doctor	Nombre
1	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas	Presidente	Doctora	Lina María Triana
2	Academia Colombiana de Odontología Pediátrica - ACOP	Presidente	Doctora	Adriana de la Torre Gómez
3	Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI	Presidente	Doctora	Angélica Uscátegui
4	Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología - ASBOG	Presidente	Doctor	Carlos Alberto Ramírez Serrano
5	Asociación Bogotana de Perinatología - ABP	Presidente	Doctora	Marcela Buitrago Ica
6	Asociación Colombiana Cirugía Vascular y Angiología	Presidente	Doctor	Jorge Hernando Ulloa Herrera
7	Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología - ACAAI	Presidente	Doctor	Édison Morales Cárdenas
8	Asociación Colombiana de Cirugía	Presidente	Doctora	Lilian Torregrosa Almonacid
9	Asociación Colombiana de Cirugía de la Mano ASOCIMANO	Presidente	Doctor	Elkin Augusto Lozano Gonzalez
10	Asociación Colombiana de Cirugía Oral y Maxilofacial - ACCOMF	Presidente	Doctor	Edgar Orlando Mejía Flores
11	Asociación Colombiana de Cirugía Plástica Ocular, Orbitaria y Oncológica	Presidente	Doctora	Jennifer Numa
12	Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos	Presidente	Doctora	Sandra Liliana Parra
13	Asociación Cuidados Paliativos de Colombia	Directora Ejecutiva	Doctora	Martha Lucía Franco Garrido
14	Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica - ASOCOLDERMA	Presidente	Doctor	Oscar Mora Hernández
15	Asociación Colombiana de Empresas Sociales del Estado y Hospitales Públicos - ACESI	Directora Ejecutiva	Doctora	Olga Lucía Zuluaga Rodríguez
16	Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo - ACE	Presidente	Doctor	Henry Tovar Cortés
17	Asociación Colombiana de Endodoncia - ASOENDO	Presidente	Doctora	Diana Carolina Alzate
18	Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva - ACED	Presidente	Doctor	Lázaro Arango Molano
19	Asociación Colombiana de Facultades de Enfermería - ACOFAEN	Presidente	Doctora	Dolly Magnolia González Hoyos
20	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME	Presidente	Doctor	Gustavo Adolfo Quintero Hernández
21	Asociación Colombiana de Facultades y Programas Profesionales de Optometría - ASCOFAOP	Presidente	Doctor	Reinaldo Acosta Martínez

22	Asociación Colombiana de Gastroenterología	Presidente	Doctor	Fernando García del Risco
23	Asociación Colombiana de Genética Humana ACGH	Presidente	Doctora	Sandra Yaneth Ospina Lagos
24	Asociación Colombiana de Gerontología y Geriátrica	Presidente	Doctor	Javier Cabrera Guerra
25	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO	Presidente	Doctora	Virginia Abello
26	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica	Presidente	Doctor	Ángel Castro Dajer
27	Asociación Colombiana de Hepatología	Presidente	Doctor	Mauricio Urrego
28	Asociación Colombiana de Hospitales y Clínicas - ACHC	Presidente	Doctor	Andrés Aguirre Martínez
29	Asociación Colombiana de Infectología - ACIN	Presidente	Doctor	José Millán Oñate Gutiérrez
30	Asociación Colombiana de Intervencionismo Analgésico y Neuromodulación - ACIAN	Presidente	Doctor	William Omar Contreras Lopez
31	Asociación Colombiana de Mastología - ACM	Presidente	Doctor	Luis Fernando Viaña González
32	Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo - AMCI	Presidente	Doctor	José Luis Accini Mendoza
33	Asociación Colombiana de Medicina del Sueño - ACMES	Presidente	Doctora	Sandra Zabala
34	Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	Presidente	Doctor	Enrique Avelino Estévez Rivera
35	Asociación Colombiana de Medicina Interna - ACMI	Presidente	Doctora	Tatiana Espinosa
36	Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias Forenses - ASOMEF	Presidente	Doctor	Mario Alberto Hernandez Rubio
37	Asociación Colombiana de Menopausia	Presidente	Doctora	Adriana Camero Lascano
38	Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial - ASOCOLNEF	Presidente	Doctor	Gustavo Aroca
39	Asociación Colombiana de Neonatología	Presidente	Doctor	Oscar Omar Ovalle Orejarena
40	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica	Presidente	Doctor	Jürg Niederbacher
41	Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax	Presidente	Doctor	Carlos Eduardo Matiz Bueno

42	Asociación Colombiana de Neurocirugía	Presidente	Doctor	Marco Fonseca González
43	Asociación Colombiana de Neurología ACN	Presidente	Doctora	Claudia Lucía Moreno
44	Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI	Presidente	Doctor	Juan Carlos Pérez Poveda
45	Asociación Colombiana de Nutrición Clínica	Presidente	Doctor	Charles E. Bermúdez
46	Asociación Colombiana de Obesidad y Cirugía Bariátrica - ACOCIB	Presidente	Doctor	Eduardo Silva
47	Asociación Colombiana de Ortodoncia	Presidente	Doctor	William E. Fayad B.
48	Asociación Colombiana de Osteoporosis y Metabolismo Mineral - ACOMM	Presidente	Doctor	Francisco Oscar Rosero
49	Asociación Colombiana de Otorología y Neurología - ACON	Presidente	Doctor	Henry Martínez
50	Asociación Colombiana de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética Facial - ACORL	Presidente	Doctor	Ricardo Silva Rueda
51	Asociación Colombiana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia - ACPTGIC	Presidente	Doctor	Luis Jairo Bonilla Osma
52	Asociación Colombiana de Patología y Coloproctología	Presidente	Doctor	Jorge Mario Castro Beltrán
53	Asociación Colombiana de Psiquiatría - ACP	Presidente	Doctora	Astrid Arrieta Molinares
54	Asociación Colombiana de Radiología - ACR	Presidente	Doctora	Micaela Arrieta Usta
55	Asociación Colombiana de Retina y Vítreo	Presidente	Doctor	Alberto Josè Leon Galindo
56	Asociación Colombiana de Reumatología - ASOREUMA	Presidente	Doctor	Andres Ricardo Fernández Aldana
57	Asociación Colombiana de Salud Pública	Presidente	Doctora	Dionne Cruz
58	Asociación Colombiana de Trasplante de Órganos	Presidente	Doctor	Carlos A. Benavides V.
59	Asociación Colombiana de Trauma - ACT		Doctor	Jorge Alberto Ospina Londoño
60	Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor - ACED	Presidente	Doctor	Felipe Andres Mejía Sánchez
61	Asociación de Toxicología Clínica Colombiana - ATCC	Presidente	Doctor	Jorge Alonso Marin Cárdenas

62	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia - ANEC	Presidente	Señora	Gilma Rico González
63	Asociación Nacional de Profesionales de la Salud - ASSOSALUD	Presidente	Doctor	Jorge Diego Acosta Correa
64	Asociación Odontológica Colombiana de Implantes - SOCI	Presidente	Doctor	Abbes Eduardo Fayad Bajaire
65	Colegio Asociación Colombiana de Endocrinología Pediátrica-ACCEP	Presidente	Doctora	Estefanía Pinzón Serrano
66	Colegio Colombiano de Electrofisiología Cardiovascular	Presidente	Doctor	Antonio Miranda Hoyos
67	Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica - COLGAHNP	Presidente	Doctor	Juan Pablo Riveros López
68	Colegio Colombiano de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular	Presidente	Doctor	Cesar Augusto Hernandez Chica
69	Colegio Colombiano de Médicos de Urgencias	Presidente	Doctor	Ramiro A. Ariza Restrepo
70	Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia	Presidente	Doctor	Fernando Puello Pimienta
71	Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal - FECOPEN	Presidente	Doctor	Dario Alberto Santacruz Vargas
72	Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología - FECOLSOG	Presidente	Doctor	Carlos Arturo Buitrago Duque
73	Federación Colombiana de Optómetras - FEDOPTO	Presidente	Doctor	Gabriel Barragán Rodríguez
74	Federación Diabetológica Colombiana - FDC	Presidente	Doctor	Joaquin Armenta Ferreira
75	Federación Odontológica Colombiana - FOC	Presidente	Doctora	María Fernanda Atuesta Mondragón
76	Sociedad Colombiana de Médicos Generales SOCOMEG	Presidente	Doctor	Leonardo Sánchez
77	Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación - SCARE	Presidente	Doctor	Mauricio Vazco Ramirez
78	Sociedad Colombiana de Cancerología (Ex alumnos)	Presidente	Doctora	Clara Inés Serrano Falla
79	Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular	Presidente	Doctor	Fernán Mendoza
80	Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología - SCCOT	Presidente	Doctor	José Luis Osmar R
81	Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva	Presidente	Doctor	Ernesto Barbosa Landínez
82	Sociedad Colombiana de Medicina del Trabajo	Presidente	Doctor	Cástulo Rodríguez Correa

83	Sociedad Colombiana de Medicina Familiar - SOCMEF	Presidente	Doctora	Catalina Ascanio
84	Sociedad Colombiana de Ortodoncia - SCO	Presidente	Doctor	William Fayad
85	Sociedad Colombiana de Oftalmología - SOCOFTAL	Presidente	Doctor	Alberto Luis Díaz Díaz
86	Sociedad Colombiana de Ortopedia Maxilar	Presidente	Doctor	Jhon Villamayor
87	Sociedad Colombiana de Patología - ASOCOLPAT	Presidente	Doctor	Rafael Parra Medina
88	Sociedad Colombiana de Pediatría	Presidente	Doctor	Marcela Fama Pereira
89	Sociedad Colombiana de Toxicología	Presidente	Doctor	Alfonso Peña Martínez
90	Sociedad Colombiana de Urología	Presidente	Doctor	Juan Fernando Uribe Arcila
91	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas	Presidente	Doctor	Gustavo Adolfo Giraldo Ospina

Anexo 2. Lista de medicamentos para indicaciones no incluida en el registro sanitario solicitados por acción de tutela y queja departamental.

Medicamento objeto de la acción de tutela	Indicación
Bevacizumab	Hemangioendotelioma pseudomiogenico metastásico a sistema nervioso central
Ganciclovir 50mg/1ml Polvo para reconstituir	Síndrome del citomegalovirus
Nepafenaco 1mg/1ml suspensión	Iridociclitis aguda y subaguda
Rituximab 10mg/1ml	Defecto de la coagulación, no especificado
Vacuna contra el virus del papiloma humano	paciente de 47 años de edad, diagnosticado con "Papilomavirus como causa de enfermedades clasificada en otros capítulos
Sulfato de zinc 20mg/1U cápsula de liberación no modificada	Enfermedad de Wilson
Etanercept 50mg/1ml	Sarcoidosis sistémica
Testosterona enantato 250mg/1ml	Trastorno de la identidad de género
Semaglutida 1,34mg/1ml	Diabetes mellitus tipo 2 (paciente sin administración de metformina)
Infliximab 100mg/1U polvo para reconstituir	Sarcoidosis de otros sitios no especificados o de sitios combinados
Everolimus 0.50mg/1U tableta	Dolor crónico intratable, Rechazo pulmonar crónico y trasplante pulmonar con rechazo celular agudo moderado
Tocilizumab 20mg/1ml	Otros trastornos de la órbita
Imatinib 400mg tableta	Melanoma mucosa vagina estadio iv compromiso pulmonar
Etopósido 20mg/1ml	Rabdomiosarcoma embrionario temporal izquierdo parafaríngeo, maxilar superior
Micofenolato de mofetilo 500mg tableta de liberación no modificada	Síndrome nefrótico, glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa
Clomifeno citrato 50mg/1u tableta de liberación no modificada	Hipofunción testicular
Melatonina 2mg tableta de liberación no modificada	Trastorno del inicio y mantenimiento del sueño (insomnio) paciente menor de 55 años
Micofenolato de mofetilo 500mg	Esclerosis sistémica, no especificada
Micofenolato de mofetilo de 500mg	Pénfigo vulgar
Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Pénfigo vulgar
Apixaban 5mg tableta de liberación no modificada	Embolia y trombosis de vena no especificada
Micofenolato de mofetilo de 500mg	Poliarteritis nodosa
Oxaliplatino	Tumor maligno de cáncer del estómago parte no especifica
Micofenolato de mofetilo 500mg	Esclerosis sistémica cutánea difusa
Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Esclerosis sistémica progresiva y esclerosis sistémica no especificada
Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Síndrome nefrótico glomerulonefritis membranosa difusa
Levonorgestrel 52mg/1u sistemas intrauterinos	Tratamiento de hiperplasia endometrial adenomatosa con atipia leve
Rifampicina 300mg	Osteomielitis por espondilodiscitis torácica

Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Síndrome nefrótico glomerulonefritis membranosa difusa
Triptorelina pamoato 3.75mg	Trastorno de la identidad de género en la niñez
Trastuzumab emtansina 160mg/1u	Carcinoma de mama no metastásico
Exenatida 2mg/1u	Diabetes mellitus tipo 2 (paciente con tto con metformina, no se reporta fallo)
Cafeína citrato 20mg/1ml	Tratamiento de apnea en pacientes de 2 meses de edad
Melfalan 50mg/1u y topotecan 4mg/1u	Tumor maligno de la retina
Rivaroxaban de 2.5mg tableta de liberación no modificada	Estrechez arterial
Lenalidomida 25mg cápsula de liberación no modificada	Síndrome de pooms
Dexrazoxano 500mg/1u	Cardioprotector en paciente tratado con doxorubicina en paciente pediátrico
Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Síndrome nefrótico glomerulonefritis membranosa difusa
Atezolizumab 60mg/1ml	Tumor maligno de la mama, parte no especificada
Venetoclax 100mg tableta	Mieloma múltiple
Toxina botulínica 50u/1u polvo para reconstituir	Exonfalos
Valganciclovir 450mg tabletas	Infección por citomegalovirus diseminada
Doxorubicina clorhidrato 2mg/1ml suspensión	Tumor maligno del endometrio
Rituximab 10mg/1ml (equivalente a 500mg/50ml)	Lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas
Tocilizumab 20mg/1ml	Neuritis óptica alternante recurrente crónica – seropositiva para anticuerpos anti-mog
Tacrolimus	Queratoconjuntivitis y ojo seco
Óxido nítrico 800ml/1000l	Hipertensión pulmonar secundaria al compromiso pulmonar a sdra severo por covid-19 e infecciones pulmonares bacterianas secundarias
Evolocumab 140mg/1ml	Dislipidemia, efecto adverso a la estatina
Dexrazoxano	Cardioprotector quimioterapia pediatria
Rituximab	Púrpura Trombocitopénica
Vincristina solución inyectable 1 mg/ml	hepatoblastoma
Etoposido 200mg/1ml IV	Retinoblastoma

Fuente: Dirección de Medicamentos y tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social

Anexo 3. Especialidades prescriptoras medicamentos candidatos a UNIRS nominados según encuesta exploratoria.

Especialidad clínica	n	%	Acumulado
Alergología	14	3,97	3,97
Anestesiología	1	0,28	4,25
Anestesiología y neurocirugía	1	0,28	4,53
Cardiología	32	9,07	13,6
Cirugía Pediátrica	5	1,42	15,01
Cirugía de trasplantes	6	1,7	16,7
Cirugía maxilofacial	1	0,28	17
Cuidados Intensivos	1	0,28	17,2
Dermatología	42	11,9	29,1
Dermatología Oncológica	5	1,42	30,5
Dolor y cuidado paliativo	9	2,5	33,1
Endocrinología	5	1,42	34,5
Fisiatría	1	0,28	34,8
Gastroenterología	3	0,85	35,6
Genética	1	0,28	35,9
Ginecología y Obstetricia	29	8,2	44,1
Hematología	11	3,12	47,3
Hepatología	1	0,28	47,6
Infectología	9	2,5	50,1
Inmunología	2	0,57	50,7
Medicina General	1	0,28	50,9
Nefrología	13	3,68	54,6
Neumología	3	0,85	55,5
Neumología pediátrica	1	0,28	55,8
Terapia neural	1	0,28	56,09
Neurología	60	17	73,09
Neurología pediátrica	5	1,42	74,5
Nutrición	1	0,28	74,9
Oftalmología	28	7,9	82,7
Oncohematología pediátrica	1	0,28	83
Oncohematología pediátrica, oncología	4	1,13	84,1
Oncología	3	1,42	85,5
Pediatría	2	0,57	86,12
Pediatría y medicina general	1	0,28	86,4
Psiquiatría	1	0,28	86,6
Radiología Intervencionista	27	7,65	94,3
Reumatología	20	5,67	100
Total	353	100	100